

DERLEME

Nesfatin-1'in anoreksijenik fonksiyonunun gün içinde değişimi sirkadiyen ritimle ilişkili olabilir mi?

Zafer ŞAHİN¹  

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

ÖZET

Beslenme, organizmanın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sergilenen bir vücut fonksiyonudur. Beslenme davranışının regülasyonu homeostatik mekanizmalar tarafından sağlanmaktadır. Bireylerin gıda tüketimi, yaklaşık 24 saatlik sirkadiyen döngü boyunca beyin tarafından zamana bağlı olarak koordine edilir. Vücuttaki biyolojik saatler gıda tüketiminin sirkadiyen ritimde meydana gelebileceği günlük aralıkları ayarlamaktadır. Bu zaman dilimleri genellikle aktif periyot evresinde yer almaktadır. Besin alımının sirkadiyen kontrolünü sağlayan biyolojik saatler, hipotalamusun suprachiasmatic nükleusunda ışıkla sürüklenen (entrain) bir ana saat ile beyinde ve vücudun diğer dokularında yer alan çok sayıdaki sekonder osilatörlerdir. Nesfatin-1, nükleobindin 2 öncü proteininden türetilen ve iştah üzerinde güçlü etkiler gösteren bir hormondur. Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi özellikle günün karanlık periyodunda daha belirgindir. Bu durum söz konusu hormonun sirkadiyen ritme sahip olup olmadığı sorusunu akıllara getirmektedir. Derlememizde konuyla ilgili çalışmalardan elde edilen bulgular kesitsel olarak ele alınarak, nesfatin-1'in beslenme davranışının regülasyonu ile etkilerinin sirkadiyen ritimle muhtemel ilişkisi değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: nesfatin-1, sirkadiyen ritim, diüurnal ritim, beslenme, anoreksijenik

ABSTRACT

Could the change of anorexigenic function of nesfatin-1 during the day be associated with circadian rhythm?

Nutrition is a body function exhibited to provide the metabolic needs of the organism. The regulation of feeding behavior is provided by homeostatic mechanisms. Food consumption of individuals is time-dependently coordinated by the brain throughout the approximately 24-hour circadian cycle. The biological clocks in the body set the daily intervals in which food consumption can occur in the circadian rhythm. These time zones are usually in the active period phase. The biological clocks that provide circadian control of food intake are a light-entrained master clock in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and numerous secondary oscillators in the brain and other tissues of the body. Nesfatin-1 is a hormone derived from the precursor protein of nucleobindin 2 and has strong effects on appetite. The anorexigenic effect of Nesfatin-1 is more pronounced, especially in the dark period of the day. This raises the question of whether the hormone in question has a circadian rhythm. In our review, the findings obtained from the studies on the subject are discussed cross-sectionally, and the possible relationship between the regulation of feeding behavior and the effects of nesfatin-1 with the circadian rhythm is evaluated.

Keywords: nesfatin-1, circadian rhythm, diurnal rhythm, nutrition, anorexigenic

GİRİŞ

Endokrin yapılar, 24 saatlik bir döngüde etkinliği oldukça ritmik olan bir düzenleyici sistemin dikkate değer örnekleri arasındadır. Dış uyarının yokluğunda, günlük hormonların sentez ve salınımının zamanlaması, sirkadiyen saatlerin güçlü etkisi nedeniyle bir günden diğerine vücudun internal osilatörleri tarafından yüksek doğrulukla tahmin edilebilir [1]. Hormon salgılanmasında olduğu gibi, enerji alım zamanı da sirkadiyen döngü boyunca tahmin edilebilir. Örneğin, enerji depolarının arttığı aktif fazda gıda alımı geçici olarak farklı öğünler halinde düzenlenirken, uyku fazı günlük açlık ve enerji depolarının mobilizasyonu dönemine karşılık gelmektedir. Böylece günlük enerji metabolizması ritimleri ve beslenme davranışı, vücudun sirkadiyen saatleri tarafından koordine edilmektedir [2].

Nükleobindinlerden (NUCB'ler) NUCB2'nin bir üyesi olan nesfatin-1 hormonu anoreksijenik bir molekül olarak, 2006 yılında, tanımlanmıştır [3]. Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi özellikle günün karanlık periyodu-

Atf için: Şahin Z. Nesfatin-1'in anoreksijenik fonksiyonunun gün içinde değişimi sirkadiyen ritimle ilişkili olabilir mi? Troia Med J 2022;3(3):111-116. DOI: 10.55665/troiaimedj.1108125.

Sorumlu yazar: Zafer ŞAHİN, Adres: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, E-posta: zafersahin55@yahoo.com, Telefon: +904623777755

Geliş tarihi: 24.04.2022, Kabul tarihi: 14.06.2022



Bu eser Creative Commons Atıf-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi 2022

dunda daha belirgindir [3,4]. Bu özellik hormonun di-ürnal bir etki potansiyeline sahip olduğunu ve dolayısıyla sirkadiyen ritimle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Yazımızda kesitsel olarak nesfatin-1'in beslenme davranışının regülasyonuna olan etkilerinin sirkadiyen ritimle ilişkili olup olmadığı ele alınmaktadır.

BESLENME DAVRANIŞINDA 24 SAAT SÜRESİNCE ZAMANA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER

Artan kanıtlar, sirkadiyen sinyallerin enerji homeostazında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir [2]. Sirkadiyen saatlerin faydaları iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi, hücrelerden organizmaya kadar zamansal bir organizasyon sağlar. Böylece biyolojik saatler, gıda alımı ve glikojeniz gibi anlık ortaya çıkan fonksiyonları ve yemek yeme ile uyku gibi birbiriyle çelişen işlevleri kolaylaştırabilir. İkincisi, biyolojik saatler, organizmanın gün doğumu ve gün batımı veya gıda mevcudiyeti gibi bir günden diğerine öngörülebilir olayları tahmin etmesini veya bu olaylarla harmonik bir ritmi sağlayabilir [5].

Ad libitum beslenen laboratuvar koşullarında, kemirgenler diyetlerini çoğunlukla geceleri aktif fazlarında olmak üzere ayrı beslenme evreleri (öğünler) halinde yemektir. Sıçanların gece evresinde öğün sıklığının artmasının tokluk hissindeki azalmadan kaynaklandığı bilinmektedir [6]. Kemirgenlerde gece yeme düzenleri, şafak vakti ve alacakaranlıkta oluşan zirvelerle iki modludur. Akşam öğünleri hem açlık hissini azaltır hem de uyku sırasında tükenen enerji depolarının yenilenmesini kolaylaştırır [7].

İnsanların yeme alışkanlıkları içsel olarak ritmik bir seyir ile sirkadiyen ritme sahiptir. İnsan beslenmesinin ritmikliği, harici zaman ipuçları olmadan, yalnız yaşayan denekler üzerinde yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Bu koşullarda, sirkadiyen dönem ve uyanıklıktaki bireyler arası büyük farklılıklardan bağımsız olarak, insanlar aktif evrelerinde kendiliğinden iki veya üç öğün yemektir. Gece aktif (noktürnal) kemirgenlerle karşılaştırıldığında, insanların açlık ve iştah bakımından zıt bir sirkadiyen ritme sahip oldukları ve akşamleyin oluşan zirvenin gece boyunca hızlı indüklenen uykudan önce büyük öğünleri teşvik ettiği söylenebilir [8,9]. Buna karşın, sindirilen besinlerin doygunluk değeri uyanıklık evresinde azalmaktadır [9]. Bu kanıtlara dayanarak, gıda alımının 24 saatlik döngü boyunca sürekli olarak etkileşime giren hem homeostatik hem de sirkadiyen mekanizmalar tarafından düzenlendiği iddia edilebilir [5].

BESLENME DAVRANIŞININ SİRKADİYEN KONTROLÜ

Gıda alımının yaklaşık 24 saatlik sirkadiyen döngü boyunca geçici olarak yapılandırıldığı ve sirkadiyen saatlerden etkilendiği bilinmektedir [2]. Genel olarak, bozulmuş bir saat mekanizmasına sahip farelerde günlük beslenme-açlık döngüsünün değiştiği söylenebilir. Örneğin, Per1 ve/veya Per2, Cry1 ve Cry2 veya Rev-erba (Nr1d1 olarak da bilinir) dahil olmak üzere global olarak silinmiş saat genlerine sahip fareler, gıda alımında

gündüz-gece değişimlerinde azalma gösterir [10-13]. Böyle bir davranış kusuru, aydınlık-karanlık döngüsünde her zaman tespit edilemez, çünkü gün ışığı noktürnal farelerde dolaylı olarak gündüz-gece (sirkadiyen olmayan) farklılıkları tetikleyen gıda tüketimini baskılayabilir. Beyninde Rev-erba delesyonuna sahip fareler, sirkadiyen beslenme-açlık döngüsünü kaybetmektedir [13]. Bu kanıt, biyolojik saatlerin beslenmenin sirkadiyen ritmindeki rolünü göstermektedir. Beslenme davranışının sirkadiyen kontrolü üç ana başlık altında ele alınabilir: Işıkla sürüklenen ana (primer) saat, öğün zamanı ve beyindeki gıdayla sürüklenebilir sekonder saatler [5]. Vücudun primer sirkadiyen saati hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda (SCN) yer alan ana saattir. Bu yapı master saat olarak da bilinmektedir. Sekonder saatler ise merkezi sinir sistemindeki santral yerleşimli veya vücudun periferindeki organ veya dokularda yer alan ve SCN'deki primer saatin kontrolünde çalışan osilatörlerdir. SCN'deki primer saat özellikle ışık bilgisi ile çalışırken ve sekonder saatleri regüle ederken, sekonder saatler glikoz düzeyi ve besin alımı gibi homeostatik faktörlerden de etkilenebilmektedir.

Bugün, SCN'deki ana saatin, uyku-uyanıklık döngüsünü, melatonin ve glukokortikoidlerin salınımı gibi hormonal ritimleri sıkı bir şekilde kontrol ettiğini ve beslenme davranışının günlük ritmine katıldığı bilinmektedir. Spesifik SCN lezyonları, 24 saatlik bir döngü boyunca gıda alımında veya öğün sayısında herhangi bir değişiklik olmaksızın davranışsal bir ritim bozukluğuna ve beslenme-açlık döngüsünün kaybına neden olmaktadır. SCN saatinin besin alımının günlük zamanlamasında önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir [14,15]. Kendisi sirkadiyen bir saat içeren retina tarafından algılanan ortam ışığı [16], melanopsin içeren gangliyon hücrelerini aktive eder ve SCN saatinin dış çevredeki aydınlık-karanlık döngüsüne resetleyen fotik ipuçları sağlamaktadır [17]. Sekonder saatlerden farklı olarak, ana saat, özellikle canlılar bir aydınlık-karanlık döngüsüne maruz kaldığında, yemek zamanının senkronizasyon etkilerine karşı biraz dirençlidir. Bu nedenle, ana saat çoğunlukla ışık tarafından çalıştırılır [18,19]. Kemirgen beyinde, SCN nöronları gıda alımını doğrudan düzenleyen hipotalamik yapıların çoğuna projekte olur ve bu projeksiyonlar muhtemelen beslenme tepkilerinde sirkadiyen kontrolü modüle etmektedir [20,21].

Yemek zamanı veya öğün olarak bilinen belirli bir zamanlama sistemi, gıda mevcudiyetindeki öngörülebilir değişiklikleri izleyerek, gıdaya ulaşma beklentisinde ritmik bir seyre yol açmaktadır. Hayvanlarda yemek zamanı, yiyeceğe erişimin dinlenme aşamasıyla sınırlı olduğu durumlarda davranışsal ritimlerdeki değişiklikleri yönlendirir [22]. Bununla birlikte, vücut sıcaklığındaki beklenen artışlar ve plazma glukokortikoidleri gibi bazı günlük bileşenler, normal kemirgen noktürnal modelinden ayrılmaktadır [23].

SCN'deki ana saat dışında, sekonder saatler çoğu beyin bölgesinde ve çevresel organlarda yer almaktadır [24,25]. Kemirgenlere uygulanan kısıtlı beslenme,

çoğu sekonder saatlerin zamanlamalı gıda alımında primer saatten ayrıştığını göstermede etkili olmuştur. Bu özellik başlangıçta karaciğer, kalp ve akciğer gibi periferik dokulardaki sirkadiyen salınımlar için gösterilmiştir. Yiyeceğe erişim dinlenme periyoduyla sınırlandırıldığında, bu saatler yemek zamanına yönlendirilirken, SCN saati aşamalı olarak aydınlık-karanlık döngüsüne kilitlenir. Böylece, periferik saatlerin aksine, hipotalamusun SCN'sindeki ana saat, aydınlık-karanlık döngüleri ile beslenme programları rekabet ettiğinden, zamanlı besleme tarafından sürüklenmez [26,27]. Ayrıca insanlarda zamanlanmış öğünler, SCN'deki faz belirteçlerini etkilemeden, periferik ritimlerin fazını değiştirebilir [28,29].

NESFATİN-1'İN HİPOTALAMİK ORGANİZASYONU

NUCB'ler, hücre sinyalleşmesinde önemli bir işlevi yerine getiren çok alanlı DNA ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin bir sınıfıdır. Çok işlevli proteinler olan NUCB'ler, endokrin düzenleyici faktörlerin biyoaktif öncülleri olarak düşünülmektedir [30]. 1990'larda, NUCB1 ve NUCB2 olmak üzere iki adet NUCB keşfedilmiştir. İnsanlarda NUCB1 ve NUCB2'lerin biyoaktif sekansları yüksek oranda benzerlik göstermektedir (%62 amino asit özdeşliği) [31,32]. 2006 yılında, Oh-I ve ark. [3], sıçanlarda karanlık fazda gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltan bir molekül olarak nesfatin-1'i keşfetmiştir. Bu yeni hormon anoreksijenik etkinliğine atfen nesfatin-1 (NEFA/NUCB2-encoded satiety-and fat-influencing protein) olarak isimlendirilmiştir. Vücutta NUCB2, prohormon dönüştürücüler (PC 1/3 ve 2) tarafından nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 olmak üzere üç peptit fragmanına bölünür, ancak sadece nesfatin-1 karanlık faz gıda alımını azaltma yeteneğine sahiptir [3,4]. Nesfatin-1'in biyoaktif dizisinin (M30, orta segmentteki 30 amino asit) uygulanması, kemirgenlerde iştahı baskılar ve vücut ağırlığını azaltır [3,33]. Sıçanlarda yapılan çalışmada nesfatin-1'in beslenme davranışını azaltarak, enerji tüketimini artırdığı belirlenmiştir [34]. Farelerde, nesfatin-1 salgılanmasının besinler tarafından modüle edildiği ileri sürülerek, bu hormonun metabolizma ve enerji homeostazında önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır [35]. Nitekim, nesfatin-1 enjeksiyonu, sıçanlarda termojenezi ve enerji harcamasını uyarmanın yanı sıra gıda alımını azaltmaktadır [36]. Konuyla ilgili olarak yaptığımız çalışmada, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin yanı sıra gonadotropinleri de etkilediği ve bu etkileşimde kisspeptin reseptör antagonizmasının da bir rolü olduğu görülmüştür [37,38].

NUCB2 ekspresyonu, paraventricüler nükleus (PVN), supraoptik nükleus, lateral hipotalamik alan (LHA) ve arkuat nükleus gibi iştahın kontrolünde yer alan sıçan hipotalamik nükleuslarında spesifik olarak tanımlanmıştır [3]. LHA primer açlık merkezi, ventromedial nükleus ise primer tokluk merkezidir. Arkuat nükleus ise açlık ve tokluk sinyallerinin işlendiği ve iştahın ince ayarlamasının yapıldığı bir hipotalamik alandır. PVN'deki nöronlar, birçok homeostatik fonksiyonda

kritik olarak yer alan çok sayıda nöropeptid üretmektedir [39]. Parvosellüler nöron popülasyonları, tirotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) olmak üzere iki trofik hormon salgılar. Magno-sellüler nöronlar, oksitosin ve arginin vazopressin (veya antidiüretik hormon) olmak üzere iki peptid hormonu sentezler. PVN nöronları ayrıca NUCB2/nesfatin-1'de ekspresse etmektedir [3].

Glikoz metabolizmasının sirkadiyen ritmi, SCN'de bulunan bir primer pacemaker ile diğer merkezi ve periferik saatlerin etkileşimiyle düzenlenir [40]. Sekonder saatler ayrıca karaciğer, yağ dokusu ve pankreas adacıkları gibi periferik dokularda bulunur. Dış çevredeki aydınlık-karanlık ritme bağlı olarak, SCN dış ışık döngüsüne katılır ve vücut dokularının sirkadiyen ritmini koordine eder. Böylece SCN çeşitli metabolik parametrelerin salınımlı işleyişine neden olur. SCN, aksonal projeksiyonlarla hipotalamusun PVN'sine ulaşır. SCN ve PVN bağlantısının kan glikozunu düzenlemedeki fonksiyonel önemi, SCN ve PVN'ye spesifik farmakolojik uygulamalar ile gösterilmiştir [41,42]. Kan glikoz homeostazisi ile ilgili olarak, PVN'nin SCN dahil olmak üzere hipotalamustan ve medullanın nucleus tractus solitarius gibi ekstra hipotalamik alanlardan gelen afferent sinyalleri entegre etme konusundaki benzersiz yeteneği, onu kan glikozunun düzenlenmesinde kritik bir faktör haline getirir. Özellikle, SCN'deki bazı nöronlar, dolaşımdaki glukokortikoidlerin sirkadiyen ritmini belirleyen PVN'deki CRH nöronlarına projekte olmaktadır [43]. Bu kanıtlar, SCN'deki otonom saatin, PVN'deki moleküler saati kontrol ettiğini göstermektedir. Ayrıca beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1 (BMAL1) içeren saat genleri sadece SCN'de değil PVN'de de mevcuttur. Bu nedenle, BMAL1'in endokrin ve metabolik sistemlerin sirkadiyen ritmini potansiyel olarak düzenleyebileceği öne sürülmektedir. PVN'de BMAL1'in silinmesi, insülin sekresyonunu önemli ölçüde azaltır ve bu da glikoz toleransında bozulmaya neden olur [44].

NESFATİN-1'İN GÜNÜN ZAMANINA BAĞLI ANOREKSİJENİK FONKSİYONU

NUCB2 ve nesfatin-1'e atfedilen ilk fizyolojik rol, sıçanlarda santral enjeksiyon sonrası anoreksijenik etki ile karanlık faz gıda alımının azaltılmasıdır. Aynı çalışmada subkronik santral uygulama sonucunda hem vücut ağırlığında hem de yağ rezervinde bir azalma saptanmıştır [3]. Özellikle santral olarak enjekte edilen nesfatin-1'in kemirgenlerde anoreksijenik bir yanıtı neden olduğu bilinmektedir [45-47].

Farelerde yemek kalıplarının analizi, nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin, santral enjeksiyondan sonraki ilk 4 saat boyunca karanlık evrede tokluğun (azalan öğün boyutu) yanı sıra uzamış öğünler arası aralıklarla ilişkili azalan yemek sıklığının indüklenmesinden kaynaklandığını göstermektedir [45]. Ön beyin üzerindeki etkisinin yanı sıra, sisterna magna veya dördüncü ventriküle enjekte edilen nesfatin-1'in enjeksiyonundan sonraki ilk saat içinde karanlık fazda gıda alımında azalma olduğu bildirilmiştir [48].

Nesfatin-1'in hipotalamusta anoreksijenik etkisinin leptinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür [3,49,50]. Bununla birlikte leptin ile ilgili yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, leptinin PVN'de NUCB2 mRNA ekspresyonunu belirgin şekilde arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca periferik ve santral leptin enjeksiyonları, NUCB2'yi hedefleyen ve shRNA'yı kodlayan adeno-ilişkili virüs vektörleri (AAV-NUCB2) uygulanan farelerde gıda alımını önemli ölçüde engelleyememiştir. Bu sonuçlar, PVN NUCB2/nesfatin-1'in doğrudan leptin tarafından hedeflendiğini ve onun anoreksijenik etkisine aracılık ettiğini göstermektedir [51]. Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi, CRH reseptörü 2 (CRH2) sinyalizasyon sisteminin aktivasyonunu içerir [52], çünkü CRH2 antagonisti astressin2B'nin enjeksiyonu, nesfatin-1'e yanıt olarak gıda alımının azalmasını bloke etmektedir. İlginç bir şekilde, astressin2B, beyin medullasının sistemana magnasına nesfatin-1 ile birlikte enjekte edildiğinde gıda alımındaki azalmayı değiştirmemektedir [48]. Bununla birlikte nesfatin-1'in melanokortin 3/4 reseptör antagonisti SHU9119 [3,53] ve ayrıca oksitosin antagonisti [50,54] ile birlikte santral enjeksiyonu sıçanlarda nesfatin-1 ile indüklenen gıda alımında azalmayı bloke etmektedir. PVN'deki NUCB2 mRNA ekspresyonu, gıda alımının baskılanmasına paralel olarak erken ışık fazında artış göstermektedir [55]. Ayrıca PVN'deki NUCB2/nesfatin-1-oksitosis ekseninin günlük ritminin fizyolojik sirkadiyen beslenme ritmi için ön koşullar olduğunu söylenebilir [56]. Nesfatin-1'in CRH2, melanokortin 3/4 ve oksitosis sinyal yollarıyla etkileşiminin genel etkileri tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte kemirgenlerde ışık periyodunun erken döneminde PVN NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonundaki artış, aydınlık periyot beslenmesini kısıtlayan ve böylece sirkadiyen beslenme düzenini koruyan faktörlerden biri olarak hizmet etmektedir [55]. Ayrıca nesfatin-1'in nöropeptid Y nöronlarını hiperpolarize ettiği bulunmuştur. Bu sonuç, nesfatin-1'in anoreksijenik etki profilinde oreksijenik sinyallerin baskılanmasının da rol oynayabileceğini göstermektedir [57]. İlginç bir şekilde, nesfatin-1 ad libitum beslenen hayvanlarda karanlık fazda besin alımını seçici olarak azaltmaktadır [3,53,58], ancak ışık fazı sırasında açlık sonrası beslenme yanıtında tutarsız sonuçlar gözlenmiştir [53,58]. Bir anti-NUCB2 antisens oligonükleotidi veya anti-nesfatin-1 antikörünün santral enjeksiyonu, erkek sıçanlarda gıda alımını artırmaktadır [3]. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada, hipotalamik NUCB2 ekspresyonunun etkili bir şekilde azaltılmasının dişi sıçanlarda gıda alımı veya vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir [59]. Bu farklı sonuçların cinsiyet farklılığının etkisini yansıtmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir [46].

TARTIŞMA

Santral olarak beyin ventriküllerine veya iştahla ilgili alanlara nesfatin-1 enjeksiyonu sonucu oluşan anoreksijenik etki özellikle karanlık periyotta gerçekleşmektedir. Bu durum nesfatin-1 hormonunun sirkadiyen ritme sahip olup olmadığı sorusunu akıllara getirmektedir. Bununla birlikte, nesfatin-1 enjeksiyonu ile ortaya çıkan karanlık periyottaki iştah azalması, bu hormonun sirkadiyen bir ritimde salgılandığı anlamına gelmez. Nesfatin-1'in endojen ritminin diüurnal farklılıklar gösterdiği ileri sürülmüş olmasına karşın, bu hormonun salgılanma ritminin sirkadiyen özelliğe sahip olduğu tam olarak ortaya konulamamıştır. Nesfatin-1 ekspresyon eden nöronlar hipotalamusun PVN alanında yoğunlaşmaktadır. SCN'deki master saatin, PVN'deki moleküler saati kontrol ettiği düşünülmektedir. Ayrıca BMAL1 içeren saat genleri sadece SCN'de değil PVN'de de mevcuttur. Bu nöronal bağlantılar sayesinde nesfatin-1'in sirkadiyen ritimde salgılanması teorik olarak mümkündür. Bu durumun yanı sıra bu alanların nesfatin-1 ile uyarımı da benzer sonuçlar doğurabilir. Nitekim nesfatin-1 enjeksiyonuna bağlı karanlık periyotta belirginleşen gıda alımındaki azalma bu etkileşimin bir örneğidir. Bununla birlikte bu hormon enerji metabolizmasını etkilediği için kan glikoz homeostazisini düzenleyen mekanizmalar nesfatin-1 salgılanmasını da etkilemektedir. Bu sayede uygun zaman diliminde gıda alımında artış veya azalma oluşturulmaktadır. Metabolik regülasyonla ilgili homeostazisin sürdürülebilmesi özellikle vücut periferindeki sekonder osilatörler ile etkileşimle sağlanmaktadır. Her ne kadar SCN vücuttaki tüm biyolojik saatleri koordine etmesine karşın, kan glikozundaki değişikliklere bağlı etkiler sekonder osilatörleri yönlendirebilmektedir. Sadece ışık uyarımı ile çalışan SCN'nin aksine periferik sekonder osilatörler özellikle metabolik durum ve ısı ipuçlarının geribildirmesine bağlı da çalışabilmektedir. Daha net bir ifadeyle, SCN dış çevredeki ışık uyarımının ritmine bağlı fonksiyon gösterirken, periferik osilatörler hem SCN'den gelen ışık ipuçlarını hem de kan glikozu gibi vücudun metabolik ipuçlarını kullanmaktadır. Nesfatin-1'in salgılanması da metabolik duruma bağlı olduğu için bu hormon normal koşullarda diüurnal salgılanma eğilimi göstermesinin yanı sıra kan glikozundaki değişikliklere bağlı olarak salgılanma paterninin değişiklik gösterebileceği söylenebilir. Ekzojen nesfatin-1 enjeksiyonu ile yapılan çalışmaların yanı sıra bu hormonun endojen ritminin çeşitli metabolik durumlardaki seyrine yönelik yapılacak çalışmalar ile konunun daha iyi anlaşılması sağlanabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:466-75. DOI: 10.1038/nrendo.2014.78.
2. Armstrong S. A chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980;4:27-53. DOI: 10.1016/0149-7634(80)90024-X.
3. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709-12. DOI: 10.1038/nature05162.
4. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obes Rev* 2011;12:261-71. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00770.x.
5. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:393-405. DOI: 10.1038/s41574-019-0210-x.
6. Kraly FS, Cushin BJ, Smith GP. Nocturnal hyperphagia in the rat is characterized by decreased postprandial satiety. *J Comp Physiol Psychol* 1980;94:375-87. DOI: 10.1037/h0077663.
7. Strubbe JH, van Dijk G. The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:485-98. DOI: 10.1016/S0149-7634(02)00016-7.
8. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity* 2013;21:421-3. DOI: 10.1002/oby.20351.
9. Sargent C, Zhou X, Matthews R, Darwent D, Roach G. Daily rhythms of hunger and satiety in healthy men during one week of sleep restriction and circadian misalignment. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:170. DOI: 10.3390/ijerph13020170.
10. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* 2009;150:2153-60. DOI: 10.1210/en.2008-0705.
11. Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwihaft Z, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab* 2014;19:319-30. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.016.
12. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metab* 2015;22:448-59. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.005.
13. Sen S, Dumont S, Sage-Ciocca D, et al. Expression of the clock gene *Rev-erb α* in the brain controls the circadian organization of food intake and locomotor activity, but not daily variations of energy metabolism. *J Neuroendocrinol* 2018;30:e12557. DOI: 10.1111/jne.12557.
14. Nagai K, Nishio T, Nakagawa H, Nakamura S, Fukuda Y. Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythm of food-intake. *Brain Res* 1978;142:384-9. DOI: 10.1016/0006-8993(78)90648-0.
15. Stoynev A, Ikonpov O, Usunoff K. Feeding pattern and light-dark variations in water intake and renal excretion after suprachiasmatic nuclei lesions in rats. *Physiol Behav* 1982;29:35-40. DOI: 10.1016/0031-9384(82)90362-6.
16. Jaeger C, Sandu C, Malan A, Mellac K, Hicks D, Felder-Schmittbuhl M. Circadian organization of the rodent retina involves strongly coupled, layer-specific oscillators. *FASEB J* 2015;29:1493-504. DOI: 10.1096/fj.14-261214.
17. Lucas RJ, Lall GS, Allen AE, Brown TM. How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock, 2012, p. 1-18. DOI: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00001-0.
18. Holmes M., Mistlberger R. Food anticipatory activity and photic entrainment in food-restricted BALB/c mice. *Physiol Behav* 2000;68:655-66. DOI: 10.1016/S0031-9384(99)00231-0.
19. Castillo MR, Hochstetler KJ, Tavernier RJ, Greene DM, Bult-Ito A. Entrainment of the master circadian clock by scheduled feeding. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2004;287:R551-5. DOI: 10.1152/ajpregu.00247.2004.
20. Bechtold DA, Loudon ASI. Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour. *Trends Neurosci* 2013;36:74-82. DOI: 10.1016/j.tins.2012.12.007.
21. Guzmán-Ruiz M, Sadari N, Cazarez-Márquez F, et al. The suprachiasmatic nucleus changes the daily activity of the arcuate nucleus α -MSH neurons in male rats. *Endocrinology* 2014;155:525-35. DOI: 10.1210/en.2013-1604.
22. Mistlberger RE. Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms. *Physiol Behav* 2011;104:535-45. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.015.
23. Feillet CA, Albrecht U, Challet E. "Feeding time" for the brain: A matter of clocks. *J Physiol* 2006;100:252-60. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2007.05.002.
24. Guilding C, Piggins HD. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur J Neurosci* 2007;25:3195-216. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05581.x.
25. Albrecht U. Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012;74:246-60. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.
26. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14:2950-61. DOI: 10.1101/gad.183500.
27. Stokkan K-A, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001;291:490-3. DOI: 10.1126/science.291.5503.490.
28. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. *J Biol Rhythms* 2002;17:364-76. DOI: 10.1177/074873040201700409.
29. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol* 2017;27:1768-1775.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.059.
30. Gonzalez R, Mohan H, Unniappan S. Nucleobindins: Bioactive precursor proteins encoding putative endocrine factors? *Gen Comp Endocrinol* 2012;176:341-6. DOI: 10.1016/j.ygcen.2011.11.021.
31. Moncrief ND, Kretsinger RH, Goodman M. Evolution of EF-hand calcium-modulated proteins. I. Relationships based on amino acid sequences. *J Mol Evol* 1990;30:522-62. DOI: 10.1007/BF02101108.
32. Mohan H, Unniappan S. Phylogenetic aspects of nucleobindin-2/nesfatin-1. *Curr Pharm Des* 2013;19:6929-34. DOI: 10.2174/138161281939131127124149.
33. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: The leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009;150:662-71. DOI: 10.1210/en.2008-0598.
34. Mortazavi S, Gonzalez R, Ceddia R, Unniappan S. Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats. *Front Cell Dev Biol* 2015;3. DOI: 10.3389/fcell.2015.00022.
35. Mohan H, Ramesh N, Mortazavi S, Le A, Iwakura H, Unniappan S. Nutrients differentially regulate nucleobindin-2/Nesfatin-1 in vitro in cultured stomach ghrelinoma

- (MGN3-1) cells and in vivo in male mice. *PLoS One* 2014;9:e115102. DOI: 10.1371/journal.pone.0115102.
36. Wernecke K, Lamprecht I, Jöhren O, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1 increases energy expenditure and reduces food intake in rats. *Obesity* 2014;22:1662-8. DOI: 10.1002/oby.20736.
37. Kelestimur H, Sahin Z, Bulmus O, Ozcan M, Canpolat S. Kisspeptin antagonist, peptide 234, blocks both kisspeptin-10 and nesfatin-1-induced luteinizing hormone release in the female rats. *J Sex Med* 2015;12:287.
38. Sahin Z, Cuce G, Ozcan M, et al. Nesfatin-1 may interfere with kisspeptin/kiss1 system in gonadal activity of female rats. *Acta Physiol* 2016;218 (S709):25.
39. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:269-324. DOI: 10.1146/annurev.ne.06.030183.001413.
40. Buijs RM, Hermes MHLJ, Kalsbeek A. The suprachiasmatic nucleus-paraventricular nucleus interactions: a bridge to the neuroendocrine and autonomic nervous system. *Prog Brain Res* 1998;119:365-82. DOI: 10.1016/s0079-6123(08)61581-2.
41. Kalsbeek A. Suprachiasmatic GABAergic inputs to the paraventricular nucleus control plasma glucose concentrations in the rat via sympathetic innervation of the liver. *J Neurosci* 2004;24:7604-13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5328-03.2004.
42. Kim ER, Xu Y, Cassidy RM, et al. Paraventricular hypothalamus mediates diurnal rhythm of metabolism. *Nat Commun* 2020;11:3794. DOI: 10.1038/s41467-020-17578-7.
43. Vrang N, Larsen PJ, Mikkelsen JD. Direct projection from the suprachiasmatic nucleus to hypophysiotrophic corticotropin-releasing factor immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus demonstrated by means of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin tract tracing. *Brain Res* 1995;684:61-9. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00425-P.
44. Nakata M, Kumari P, Kita R, et al. Circadian clock component BMAL1 in the paraventricular nucleus regulates glucose metabolism. *Nutrients* 2021;13:4487. DOI: 10.3390/nu13124487.
45. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides* 2011;32:36-43. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.09.027.
46. Stengel A, Taché Y. Minireview: Nesfatin-1-an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011;152:4033-8. DOI: 10.1210/en.2011-1500.
47. Goebel-Stengel M, Wang L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1. *Curr Pharm Des* 2013;19:6935-40. DOI: 10.2174/138161281939131127124814.
48. Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: Differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-9. DOI: 10.1210/en.2009-0578.
49. Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M, Oka Y. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT_{2C} receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:186-90. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.010.
50. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-65. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.09.002.
51. Darambazar G, Nakata M, Okada T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456:913-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.065.
52. Tabarin A, Diz-Chaves Y, Consoli D, et al. Role of the corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the control of food intake in mice: a meal pattern analysis. *Eur J Neurosci* 2007;26:2303-14. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05856.x.
53. Yosten GLC, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2009;297:R330-6. DOI: 10.1152/ajpregu.90867.2008.
54. Yosten GLC, Samson WK. The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2010;298:R1642-7. DOI: 10.1152/ajpregu.00804.2009.
55. Sedbazar U, Maejima Y, Nakata M, Mori M, Yada T. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;434:434-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.090.
56. Nakata M, Gantulga D, Santoso P, et al. Paraventricular NUCB2/Nesfatin-1 supports oxytocin and vasopressin neurons to control feeding behavior and fluid balance in male mice. *Endocrinology* 2016;157:2322-32. DOI: 10.1210/en.2015-2082.
57. Ongür D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998;401:480-505.
58. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009;150:232-8. DOI: 10.1210/en.2008-0747.
59. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010;30:7783-92. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5828-09.2010.