

Üridinin nesfatin-1, oreksin-A ve leptin seviyeleri üzerine etkileri

Effects of uridine on nesfatin-1, orexin-A and leptin levels

Ayşen Çakır¹, Nevzat Kahveci²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, aysencakir@uludag.edu.tr, 0000-0001-7729-7373

² Prof.Dr.Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, nevka@uludag.edu.tr, 0000-0003-0841-8201

ÖZ

Giriş ve Amaç: Günümüzde hızla artan obezite sorunu nedeniyle gıda alımının kontrolünü sağlayan molekül ve yollar ile ilgili araştırmaların önemi giderek artmaktadır. İnsan dolaşımındaki temel pirimidin nükleozidi olan üridinin açlık ve gıda alımının dinamik olarak düzenlenen bir aracısı olduğu gösterilmiştir. Gıda alımını baskılayan Nesfatin-1 ve arttıran Oreksin-A beslenmenin düzenlenmesinde önemli iki peptittir. Leptin ise beyaz adipoz dokudan dolaşıma salgılanıp beyne taşınmakta ve iştah ve vücut ağırlığında azalmaya sebep olmaktadır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 14 adet 8-12 haftalık Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Randomize olarak 2 gruba ayrılan sıçanlara 4 gün boyunca serum fizyolojik (Kontrol grubu, n=7) veya üridin (Üridin grubu, 500 mg/kg, n=7) intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Hayvanlar her gün tartılıp vücut ağırlıkları not edilmiştir. Deney ardından retro-orbital olarak alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan Nesfatin-1, Oreksin-A ve Leptin seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. **Bulgular ve Sonuç:** Sonuçlara bakıldığında Kontrol grubuna göre Üridin grubundaki hayvanların vücut ağırlığı değişim yüzdesinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre Üridin grubunda serum Nesfatin-1 seviyeleri anlamlı olarak azalırken Oreksin-A seviyeleri anlamlı olarak artmış ancak Leptin seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma ile üridinin gıda alımı ve vücut ağırlığını düzenlemede önemli bir aracı olduğu, bu etkileri de leptin dışı yoldan Nesfatin-1 seviyesini azaltarak ve Oreksin-A seviyesini artırarak yaptığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler:
Üridin, Nesfatin-1, Oreksin-A,
Leptin.

Key Words:
Uridine, Nesfatin-1, Orexin-A,
Leptin.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,
Bursa, aysencakir@uludag.edu.tr,
0000-0001-7729-7373

DOI:
10.52880/sagakaderg.1330855

Gönderme Tarihi/Received Date:
21.07.2023

Kabul Tarihi/Accepted Date:
23.08.2023

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
01.09.2023

ABSTRACT

Aim: Due to the rapidly increasing obesity problem, studies on molecules and pathways that control food intake are becoming important. Uridine, the main pyrimidine nucleoside in the human circulation, has been shown to be a dynamically regulated mediator of hunger and food intake. Nesfatin-1, which suppresses food intake, and Orexin-A which increases appetite, are important peptides for regulation of nutrition. Leptin is secreted into the circulation from white adipose tissue and transported to the brain, causing a decrease in appetite and body weight. **Material and Methods:** In this study, 8-12 week-old, Sprague-Dawley male rats were used (n=14). The rats were randomized into 2 groups: saline (Control group, n=7) or uridine (Uridine group, 500mg/kg, n=7) was administered intraperitoneally for 4 days. The animals were weighed daily. After the experiment, blood samples were obtained retro-orbitally and the serum levels of Nesfatin-1, Orexin-A and Leptin were analyzed by ELISA method. **Results and Conclusion:** When the results were examined, it was observed that the percentage of body weight change was higher in the Uridine group compared to the Control group. While serum Nesfatin-1 levels decreased, Orexin-A levels increased significantly in the Uridine group compared to the Control group. No significant difference was found in serum Leptin levels. In this study, it was shown that uridine is an important mediator in regulating food intake and body weight, and that it exerts these effects by decreasing the level of Nesfatin-1 from the non-leptin pathway and increasing the level of Orexin-A.

GİRİŞ

Tüm dünyada obezite ve beslenme bozukluğunun görülme sıklığı giderek artmaktadır. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve fiziksel aktivitenin azlığı obezitenin en önemli sebeplerinden biridir. Bunun dışında enerji dengesini düzenleyen endojen faktörlerdeki bozulmalar da önemli etmenlerdendir.

Enerji metabolizmasının kontrolünde birçok sistem rol oynasa da temel kontrol bölgesi hipotalamustur. Hipotalamusta ventrolateral bölgede beslenme alanı,

ventromediyal bölgede ise tokluk alanı bulunmaktadır. Bu iki alan birbiri ile iletişim kurarak enerji dengesini sağlar (Kabalak, 2001). Vücut ağırlığı ve beslenmenin kontrolünden sorumlu olan birçok hormon bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Leptin doygunluk hissi veren iştah azaltan hormonlarından biridir (Ahlma ve ark., 1996). Leptin düzeyleri gün içinde değişim göstermektedir. Sabah saatlerinde en düşük düzeydeyken gece yarısı pik yapar (Aslan ve ark., 2004). Bir diğer hormon olan Oreksin hem gıda alımı hem de uykunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Leptinin

enerji homeostazını düzenlemek için Oreksinin nöronal aktivitesini etkilediği düşünülmektedir (Zhu ve ark., 2002). Merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamusta ve enterik sinir sisteminde Oreksin reseptörleri bulunmaktadır (Sakurai ve ark., 1998). Oreksin-A kan beyin bariyerinin geçebilmesi sayesinde plazmada bulunabilmektedir. Oreksin-A adipositlerde glukoz alımını uyarır ve lipogenezi artırır (Digby ve ark., 2006). Nesfatin ise leptinden bağımsız olarak anoreksijenik etkili bir peptittir (Oh-I ve ark., 2006). Nesfatin-1 diyabet ve obezite ile yakından ilişkili olduğu gibi bazı psikiyatrik bozukluklar ve nörojenik hastalıklar ile de ilgilidir (Dai ve ark., 2013). Sıçanlarda Nesfatin-1'in beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı ve glukoz dengesininin düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Rodgers ve ark., 2012).

Üridin, urasil bazı ve riboz şekerinden oluşan insan dolaşımındaki temel pirimidin nükleozididir (Cansev, 2006). Üridin glikojen sentezinin artışı (Zhang ve ark., 2020), protein glikolizasyonu ve fosfolipid sentezi gibi metabolik süreçlerde rol oynar (Cansev, 2006). Üridin infüzyonunun insülin direncine neden olduğu, bu sebeple plazma üridin miktarının insülin direnci için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Yamamoto ve ark., 2011). Üridinin kısa ve uzun süreli uygulanmasının farelerde glukoz toleransında bozulmaya neden olduğu saptanmıştır (Urasaki ve ark., 2016). Bu bulgular üridinin beslenme ve glukoz metabolizması üzerinde önemli etkilerinin olduğunu düşündürmüştür (Deng ve ark., 2017). Üridin kronik uygulanmasının karaciğer yağlanması indüklediği ayrıca farelerde prediyabetik koşullara neden olduğu da gözlenmiştir (Urasaki ve ark., 2016). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada da üridinin açlık ve gıda alımının dinamik olarak düzenlenen bir aracısı olduğu ve sağlıklı insanlarda dolaşımdaki üridinin, açlık hissini ve gıda alımı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca üridin seviyelerinin kalori alımıyla orantılı olarak azaldığı ve belirli koşullarda üridin monofosfat (UMP) takviyesinin gıda alımını arttırdığı da saptanmıştır (Hanssen ve ark., 2023).

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmanın amacı, intraperitoneal (i.p.) olarak 4 gün boyunca 500 mg/kg dozunda uygulanan üridin tedavisinin sıçanların vücut ağırlıkları ve serum Nesfatin-1, Oreksin-A ve Leptin düzeyleri üzerine etkilerinin saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplar

Çalışmamızda 14 adet Sprague-Dawley cinsi 8-12 haftalık erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün sağlandığı odada, su alımları serbest bırakılarak deney süresince takip

edilmişlerdir. Tüm kafeslere her gün eşit miktarda yem konulmuştur. Tedavi olarak uygulanan üridin (Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD) dozu, daha önceki çalışmalarda etkin olduğu gösterilen (500 mg/kg) doz baz alınarak karar verilmiştir (Al ve ark., 2020; Cansev ve ark., 2013; Khezri ve ark., 2021). Kontrol grubu hayvanlarına ise üridinin çözücüsü olan serum fizyolojik (SF) aynı zamanda ve volümde uygulanmıştır.

Çalışmada kullanılan hayvanlar randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır

Kontrol grubu (n=7): Dört gün boyunca günde 1 kez i.p. SF (1 ml/kg/gün) enjeksiyonu uygulanmıştır.

Üridin grubu (n=7): Dört gün boyunca günde 1 kez i.p. üridin (500 mg/kg/gün) enjeksiyonu uygulanmıştır.

Hayvanlar takip edildikleri 5 gün boyunca her sabah enjeksiyonlardan hemen önce tartılmış ve vücut ağırlıklarındaki değişimler not edilmiştir.

ELISA Analizleri

Deney bitiminde (5. gün) tüm hayvanlardan kan örnekleri sevofluran inhalasyon anestezisi altında retro-orbital olarak alınmıştır. Anestezi altındaki hayvanların orbital venöz pleksuslar mikrokapillar tüp yardımıyla yırtılarak kan örnekleri toplanmıştır. Elde edilen kan örnekleri santrifüj edilmiş, süpernatant kısımları -80 °C'de analiz zamanına kadar muhafaza edilmiştir. Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) prensibiyle çalışan ticari kit (BT-LAB, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd, Çin Halk Cumhuriyeti) protokollerini takip ederek, Nesfatin-1, Oreksin-A ve Leptin düzeyleri spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler için Sigma Plot V.12 programı kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm sonuçlar "ortalama ± standart hata" olarak verilmiştir. Elde edilen sonuçlar t testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlenmiştir.

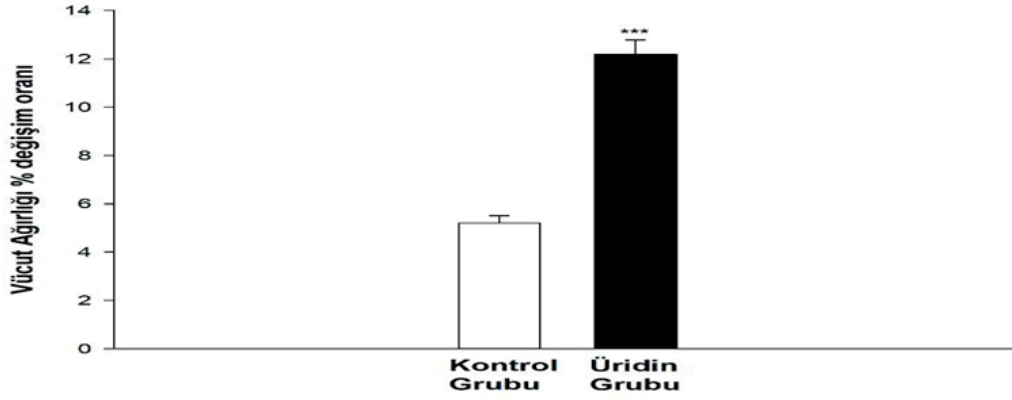
BULGULAR

Üridinin Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

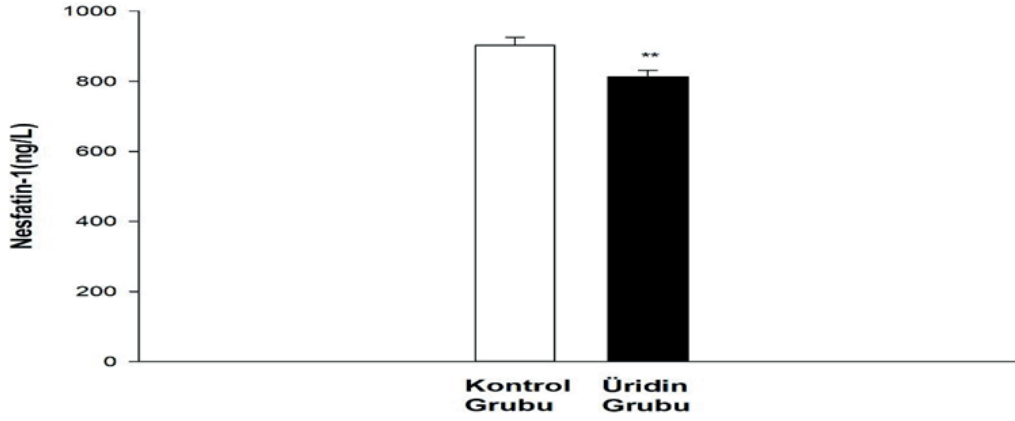
Serum Fizyolojik uygulanan Kontrol grubundaki sıçanlara göre üridin uygulanan gruptaki hayvanların vücut ağırlığı yüzde değişim değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001, Şekil 1).

Üridinin Serum Nesfatin-1, Oreksin-A ve Leptin Düzeyleri Üzerine Etkisi

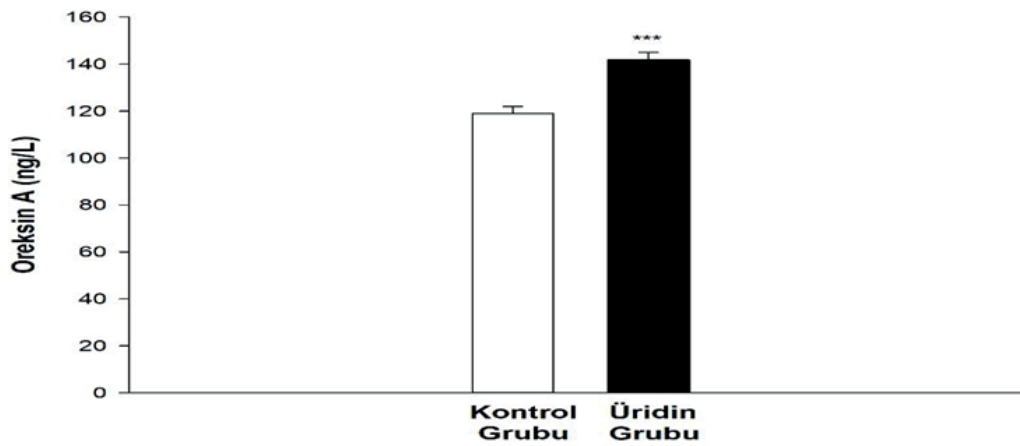
Serum Fizyolojik uygulanan Kontrol grubundaki sıçanlara göre üridin uygulanan gruptaki hayvanların



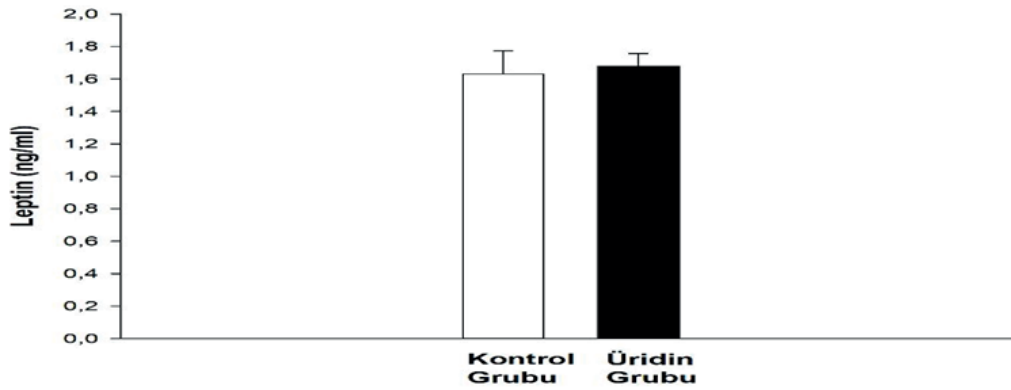
Şekil 1. Vücut ağırlığı yüzde değişim oranı. ***p<0.001 Kontrol grubuna göre, n=7.



Şekil 2. Serum Nesfatın-1 seviyeleri. **p<0.01 Kontrol grubuna göre, n=7.



Şekil 3. Serum Oreksin-A seviyeleri. ***p<0.001 Kontrol grubuna göre, n=7.



Şekil 4. Serum Leptin seviyeleri, n=7.

serum Nesfatin-1 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.01$, Şekil 2). Üridin grubundaki hayvanların serum Oreksin-A seviyeleri Kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, Şekil 3). Leptin seviyeleri incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda Kontrol grubuna göre Üridin grubundaki hayvanların vücut ağırlığı değişim yüzdesinin daha fazla olduğu, serum Nesfatin-1 seviyeleri anlamlı olarak azalırken Oreksin-A seviyelerinin anlamlı olarak arttığı ve Leptin seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır. Üridinin gıda alımı ve vücut ağırlığını düzenlemede önemli rol oynadığı gösterilmiş olsa da bu etkiye aracılık eden yollar bu çalışma ile ortaya konmuştur. Çalışmanın önemli sınırlılıklarından biri üridin uygulanmasından hemen sonraki akut etkinin analiz edilmemesi ve hayvanların tükettikleri yem miktarının analiz edilemediği metabolik kafeslerin kullanılmamış olmasıdır.

Toplumda sıklığı giderek artan ve önemli bir sağlık sorunu haline gelen beslenme bozukluklarının temel sebepleri yanlış beslenme ve immobilizasyon gibi ekzojen etmenlerdir. Bunların yanında endojen olarak beslenmeyi ve enerji dengesini düzenleyen faktörlerin de önem arz ettiği bilinmektedir. Obezite veya beslenme bozukluğu olan kişilerde kalp-damar hastalıkları, diyabet ve metabolik hastalıklar gibi birçok hastalığın görülme riski de artmaktadır. Bu nedenle önlenmesi, tedavisi ve etiyolojisinin saptanması önemlidir (Alphan, 2008). Bu çalışmanın amacı da enerji homeostazisinde de rol oynadığı gösterilmiş olan (Deng ve ark., 2017) üridinin bu etkiyi hangi yollar üzerinden yaptığını araştırmaktır.

Vücut ağırlığının ve beslenmenin kontrolünden sorumlu olan birçok hormon bulunmaktadır. Bu hormonlardan Nesfatin-1 2006 yılında tanımlanan gıda alımını inhibe

eden (anoreksijonik) leptin-bağımsız melanokortin bağımlı yolak üzerinden bu etkiyi gösteren bir peptittir (Oh-I ve ark., 2006; Yosten & Samson, 2009). Nesfatin-1 gıda alımında önemli olan hipotalamusta yüksek oranda eksprese edilmekte (Oh-I ve ark., 2006) ve kan beyin bariyerini geçebilmektedir (Pan ve ark., 2007). Dışarıdan Nesfatin-1 uygulamasının gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (Shimizu ve ark., 2009; Stengel ve ark., 2009). Oreksin ise Nesfatin'in etkisinin tam tersi olarak besin alımını tetikleyen bir peptittir (De Lecea ve ark., 1998). Besin alımı üzerindeki etkilerinin yanı sıra uyku-uyanıklıkta ve kognitif fonksiyonlarda önemli etkileri olan bir moleküldür (Date ve ark., 1999; Willie ve ark., 2001). Dışarıdan Oreksin-A uygulaması ile besin alımının arttığı saptanmıştır (Lubkin & Stricker-Krongrad, 1998; Sakurai ve ark., 1998). Leptin ise esas olarak beyaz adipoz dokudan salgılanmakla birlikte bunun dışında karaciğer, mide, kas ve plasentadan da salgılanır (Ahlma ve ark., 1996; Moran & Phillip, 2003). Ayrıca adipositlerden hipotalamusa geri bildirim göndererek obeziteyi önlemeye çalışan bir faktör olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Salınımı gün içinde değişen Leptin'in gece iştahı azalttığı, artması durumunda ise hiperinsülinemik etki oluşturabileceği gösterilmiştir (Goumenou ve ark., 2003).

Üridin hücre membran bütünlüğünün korunmasının yanı sıra glikojen sentezi ve fizyolojik fonksiyonların devamında da önemli bir moleküldür (Connolly & Duley, 1999; Yamamoto ve ark., 2011; Yumei Zhang ve ark., 2020). Üridinin bunlar dışında enerji homeostazisinde de rol oynadığı gösterilmiş olup (Deng ve ark., 2017; Steculorum ve ark., 2015) açlık ile birlikte üridin seviyelerinin arttığı, beslenme ile azaldığı saptanmıştır (Deng ve ark., 2017, 2018; Gasser ve ark., 1981). Karaciğerde glikojen depolanmasının düzenlenmesi ile ilgili etkileri bilinmekte olup, gıda alımı ile ilgili merkezlerde de rol oynadığı gösterilmiştir. (Urasaki ve ark., 2014).

Çalışmamızın sonucunda üridin uygulanan hayvanların ağırlık artış yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan bir çalışmada, UMP uygulamasının beslenmeyi artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmayı destekler nitelikte olup hayvanlarda anlamlı ağırlık artışının beslenme artışına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Yine daha önce belirtilen kronik üridin uygulamasının karaciğer yağlanması indüklediği, ayrıca farelerde prediyabetik koşullara neden olduğu gösterilmiştir (Urasaki ve ark., 2016). Bu çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda Kontrol grubuna göre Üridin grubunda anoreksiyonik bir peptid olan Nesfatin-1 seviyesinin serumda anlamlı olarak azaldığı, gıda alımını arttıran Oreksin-A seviyesinin ise arttığı saptanmıştır. Üridin uygulaması sonucu Leptin seviyesinin 30. ve 60. dakikalarda yüksek olduğu ancak 24 saat sonunda kontrol seviyelerine indiği gösterilmiştir (Deng ve ark., 2017). Çalışmamızda Leptin seviyelerinde Kontrol grubu ile Üridin grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup, sebebinin analiz edildiği zaman aralığıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Üridinin gıda alımı ve vücut ağırlığını düzenlemede önemli bir aracı olduğu bilinmekle birlikte bu etkileri Leptin dışı yoldan Nesfatin-1 seviyesini azaltarak ve Oreksin-A seviyesini artırarak yaptığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Bu bulguların beslenme ve vücut ağırlığı kontrolü ile ilgili gelecekteki çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ahlma, R. S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., & Flier, J. S. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382(6588), 250–252. <https://doi.org/10.1038/382250a0>

Alphan, M. (2008). Obezitenin etiolojisi. Baysal A, Baş M(editörler). Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi, 1. (s:17-34). İstanbul, Ekspres Basımevi.

Al, N., Çakır, A., Koç, C., Cansev, M., & Alkan, T. (2020). Antioxidative effects of uridine in a neonatal rat model of hyperoxic brain injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(8), 2059–2066. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-14>

Aslan, K., Serdar, Z., & Tokullugil, H. A. (2004). Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(2).

Cansev, M. (2006). Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Research Reviews*, 52(2), 389–397. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.05.001>

Cansev, M., Minbay, Z., Goren, B., Yaylagul, E. O., Cetinkaya, M., Koksall, N., & Alkan, T. (2013). Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuroscience Letters*, 542, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.035>

Connolly, G. P., & Duley, J. A. (1999). Uridine and its nucleotides: Biological actions, therapeutic potentials. *İçinde Trends in Pharmacological Sciences* (C. 20, Sayı 5, ss. 218–225). [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01298-5](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01298-5)

Dai, H., Li, X., He, T., Wang, Y., Wang, Z., Wang, S., Xing, M., Sun, W., & Ding, H. (2013). Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Peptides*, 46, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.06.006>

Date, Y., Ueta, Y., Yamashita, H., Yamaguchi, H., Matsukura, S., Kangawa, K., Sakurai, T., Yanagisawa, M., & Nakazato, M. (1999). Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(2), 748–753. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.748>

De Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X. B., Foye, P. E., Danielson, P. E., Fukuhara, C., Battenberg, E. L. F., Gautvik, V. T., Bartlett, F. S., Frankel, W. N., Van Den Pol, A. N., Bloom, F. E., Gautvik, K. M., & Sutcliffe, J. G. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(1), 322–327. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>

Deng, Y., Wang, Z. V., Gordillo, R., An, Y., Zhang, C., Liang, Q., Yoshino, J., Cautivo, K. M., De Brabander, J., Elmquist, J. K., Horton, J. D., Hill, J. A., Klein, S., & Scherer, P. E. (2017). An adipo-biliary-uridine axis that regulates energy homeostasis. *Science*, 355(6330). <https://doi.org/10.1126/science.aaf5375>

Deng, Y., Wang, Z. V., Gordillo, R., Zhu, Y., Ali, A., Zhang, C., Wang, X., Shao, M., Zhang, Z., Iyengar, P., Gupta, R. K., Horton, J. D., Hill, J. A., & Scherer, P. E. (2018). Adipocyte Xbp1s overexpression drives uridine production and reduces obesity. *Molecular Metabolism*, 11, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.02.013>

Digby, J. E., Chen, J., Tang, J. Y., Lehnert, H., Matthews, R. N., & Randeve, H. S. (2006). Orexin receptor expression in human adipose tissue: Effects of orexin-A and orexin-B. *Journal of Endocrinology*, 191(1), 129–136. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06886>

Gasser, T., Moyer, J. D., & Handschumacher, R. E. (1981). Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver. *Science*, 213(4509), 777–778. <https://doi.org/10.1126/science.7256279>

Goumenou, A. G., Matalliotakis, I. M., Koumantakis, G. E., & Panidis, D. K. (2003). The role of leptin in fertility. *İçinde European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (C. 106, Sayı 2, ss. 118–124). [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00359-7)

Hanssen, R., Rigoux, L., Albus, K., Kretschmer, A. C., Edwin Thanarajah, S., Chen, W., Hinze, Y., Giavalisco, P., Steculorum, S. M., Cornely, O. A., Brüning, J. C., & Tittgemeyer, M. (2023). Circulating uridine dynamically and adaptively regulates food intake in humans. *Cell Reports Medicine*, 4(1). <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100897>

Kabalak, T. (2001) Obezite, Metabolik Sendrom. *İçinde:Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M(editörler). Endokrinoloji El Kitabı* (s:691-700). 2. Baskı. Güven Kitabevi.

Khezri, M. K., Turkkan, A., Koc, C., Salman, B., Levent, P., Cakir, A., Kafa, I. M., Cansev, M., & Bekar, A. (2021). Anti-Apoptotic and Anti-Oxidant Effects of Systemic Uridine Treatment in an Experimental Model of Sciatic Nerve Injury. *Turkish neurosurgery*, 31(3), 373–378. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.31127-20.3>

Lubkin, M., & Stricker-Krongrad, A. (1998). Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 253(2), 241–245. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9750>

Moran, O., & Phillip, M. (2003). Leptin: Obesity, diabetes and other peripheral effects - A review. *İçinde Pediatric Diabetes* (C. 4, Sayı 2, ss. 101–109). <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2003.00017.x>

Oh-I, S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., Eguchi, H., Yamamoto, M., Imaki, T., Hashimoto, K., Tsuchiya, T., Monden, T., Horiguchi, K., Yamada, M., & Mori, M. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112), 709–712. <https://doi.org/10.1038/nature05162>

Çakır ve Kahveci: Üridinin gıda alımına etkisi

- Pan, W., Hsueh, H., & Kastin, A. J. (2007). Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*, 28(11), 2223–2228. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.09.005>
- Rodgers, R. J., Tschöp, M. H., & Wilding, J. P. H. (2012). Anti-obesity drugs: Past, present and future. *İçinde DMM Disease Models and Mechanisms* (C. 5, Sayı 5, ss. 621–626). <https://doi.org/10.1242/dmm.009621>
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R. S., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W. S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., ... Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573–585. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6)
- Shimizu, H., Oh-I, S., Hashimoto, K., Nakata, M., Yamamoto, S., Yoshida, N., Eguchi, H., Kato, I., Inoue, K., Satoh, T., Okada, S., Yamada, M., Yada, T., & Mori, M. (2009). Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: The leptin-independent mechanism. *Endocrinology*, 150(2), 662–671. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0598>
- Steculorum, S. M., Paeger, L., Bremser, S., Evers, N., Hinze, Y., Idzko, M., Kloppenburg, P., & Brüning, J. C. (2015). Hypothalamic UDP Increases in Obesity and Promotes Feeding via P2Y6-Dependent Activation of AgRP Neurons. *Cell*, 162(6), 1404–1417. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.032>
- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., Rivier, J., Kobelt, P., Mönnikes, H., Lambrecht, N. W. G., & Taché, Y. (2009). Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: Differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*, 150(11), 4911–4919. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0578>
- Urasaki, Y., Pizzorno, G., & Le, T. T. (2016). Chronic Uridine Administration Induces Fatty Liver and Pre-Diabetic Conditions in Mice. *PLoS ONE*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146994>
- Urasaki, Y., Pizzorno, G., & Le, T. T. (2014). Uridine affects liver protein glycosylation, insulin signaling, and heme biosynthesis. *PLoS One*. 2014 Jun 11;9(6):e99728. doi: 10.1371/journal.pone.0099728. PMID: 24918436; PMCID: PMC4053524.
- Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., & Yanagisawa, M. (2001). To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *İçinde Annual Review of Neuroscience* (C. 24, ss. 429–458). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.429>
- Yamamoto, T., Koyama, H., Kurajoh, M., Shoji, T., Tsutsumi, Z., & Moriwaki, Y. (2011). Biochemistry of uridine in plasma. *İçinde Clinica Chimica Acta* (C. 412, Sayılar 19–20, ss. 1712–1724). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.006>
- Yosten, G. L. C., & Samson, W. K. (2009). Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: Possible interaction with the central melanocortin system. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 297(2). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90867.2008>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zhang, Y., Guo, S., Xie, C., & Fang, J. (2020). Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *İçinde BioMed Research International* (C. 2020). <https://doi.org/10.1155/2020/7091718>
- Zhu, Y., Yamanaka, A., Kunii, K., Tsujino, N., Goto, K., & Sakurai, T. (2002). Orexin-mediated feeding behavior involves both leptin-sensitive and -insensitive pathways. *Physiology and Behavior*, 77(2–3), 251–257. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00843-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00843-0)