

## Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü-sitagliptin uygulanan Tip 2 diyabetik sıçan mide ve duodenumundaki kolesistokin ve kannabinoid 1 reseptör değişimleri

*The changes of cholecystokinin and cannabinoid 1 peptide receptor in stomach and duodenum of Type 2 diabetic rats treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-sitagliptin*

Zeynep Mine Coşkun\*, Gülay Nephân\*\*, Sezin Karabulut\*\*, Sema Bolkent\*\*

\*İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen-edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

\*\*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Tip 2 diyabet, insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterize edilen diyabetin en yaygın çeşididir. Obez bireylerin sayısındaki artış ile Tip 2 diyabetik bireylerin sayısındaki artışın ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda sitagliptinin tip 2 diyabetik sıçan mide ve duodenum dokularındaki kolesistokin (CCK) ve kannabinoid (CB) 1 reseptör peptid miktarlarındaki değişimine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Wistar albino yeni doğan sıçanlar dört gruba ayrıldı. Grup I: Sıçanlara fizyolojik su intraperitoneal (i.p.) olarak verildi. Grup II: Beşinci günden itibaren fizyolojik suda çözündürülen 1.5 mg/kg sitagliptin subkutanöz (s.c.) olarak yeni doğan sıçanlara 15 gün süreyle verildi. Grup III: Doğumdan sonra ikinci günde 100 mg/kg STZ yeni doğan diyabetik sıçanlara i.p. tek doz verildi (Diyabet). Grup IV: Diyabetik sıçanlara 15 gün süreyle sitagliptin verildi (Diyabet+Sitagliptin). Kesitler CCK ve CB 1 reseptör antikoları kullanılarak streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemine göre boyandılar.

**Bulgular:** Diyabet+Sitagliptin grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında sitagliptin uygulanan diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarında bir düşüş saptandı. Diyabetiklerde, mide CCK immünpozitif hücre sayısı kontrole göre çok az azalırken, duodenumda artış gözlemlendi. Kontrol ve diyabetik gruplar arasında CB1 reseptör immünpozitif hücre sayısı mide ve duodenumda herhangi bir değişiklik göstermedi. Diyabet+Sitagliptin grubunun duodenumunda CCK ve CB 1 reseptör immünpozitif hücre sayısı diyabet grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptandı.

**Sonuç:** Bulgularımıza göre, sitagliptin obezite kaynaklı tip 2 diyabet tedavisinde kilo alınımında düzenleyici olarak kullanılabilir.

*Pam Tıp Derg 2017;(1):15-22*

**Anahtar sözcükler:** Sitagliptin, mide, duodenum, Tip 2 diyabet, kolesistokin, kannabinoid 1 reseptör, immünohistokimya.

### Abstract

**Purpose:** Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and characterized by insulin resistance and hyperglycemia. It is known that the increase in number of obese individuals is related with the increase in number of Type 2 diabetics. In our study, it was aimed to investigate the effect of sitagliptin on the changes of cholecystokinin (CCK) and cannabinoid (CB) 1 receptor peptides in newborn STZ-diabetic rat stomach and duodenum.

**Materials and methods:** Wistar albino newborn rats divided into four groups. Group I: The saline was administered intraperitoneally (i.p) to rats. Group II: Newborn rat group, from the day five sitagliptin that dissolved in the saline was injected 1.5 mg/kg subcutaneous (s.c) for 15 days. Group III: Second day after the birth 100 mg/kg streptozotocin was administered i.p a single dose to the newborn diabetic rats (Diabetes). Group IV: Sitagliptin was given to diabetic rats for 15 days (Diabetes+Sitagliptin). Sections were stained with CCK and CB-1 receptor antibodies by streptavidin-biotin peroxidase technique.

**Results:** The body weight was decreased in diabetic rats treated with sitagliptin when compared to diabetic rats. The number of CCK immunopositive cells in stomach decreased slightly in diabetic rats as compared to control, while increase was observed in duodenum. The number of CB1 receptor immunopositive cells in stomach and duodenum did not show any change between control and diabetic groups. A significant decrease determined in CCK and CB1 receptor immunopositive cell numbers in duodenum of Diabetes+Sitagliptin group as compared with diabetes group.

Zeynep Mine Coşkun

Yazışma Adresi: İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen-edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul.

e-mail: zeynepminecoskun@gmail.com

Gönderilme tarihi: 01.03.2016

Kabul tarihi: 03.06.2016

**Conclusion:** According to our findings, sitagliptin may be used a regulatory on weight gain for treatment of obesity induced-diabetes.

*Pam Med J 2017;(1):15-22*

**Key words:** Sitagliptin, stomach, duodenum, Type 2 diabetes, cholecystokinin, cannabinoid 1 receptor, Immunohistochemistry.

## Giriş

Diabetes Mellitus (DM) 2010 yılında dünyada erişkin popülasyonun % 6.4'ünü yani yaklaşık olarak 285 milyon insanı etkileyen bir hastalıktır. Bu sayının 2030 yılına kadar yaklaşık olarak 439 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. Her yıl diyabet komplikasyonlarına bağlı olarak 3.2 milyon civarında kişinin öldüğü bildirilmiştir [1,2]. Dünyadaki diyabet vakalarının %90'ından fazlasını oluşturan Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), bozulmuş insülin direnci veya bozulmuş insülin sekresyonu sonucunda ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır [3,4]. T2DM insülin duyarlılığında azalma, kaslarda ve karaciğerde insülin direnci, pankreas  $\beta$  hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve yağ dokusunda artış gibi metabolik anormalliklerle tanımlanır [5,6]. T2DM oluşma riskinin yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile arttığı bilinmektedir. T2DM hastalarının yaklaşık %70-80'inde orta derecede bir obezite bulgusu saptanmıştır. Ayrıca, obez kişilerin %40-60'ında diyabet gelişebileceği bildirilmiştir. Obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci oluşturarak T2DM formunun oluşumunda ana risk faktörü olarak rol oynadığı düşünülmektedir [4,7,8].

DPP-4 inhibitörleri (gliptinler) T2DM tedavisinde önemli bir role sahiptir [9]. Sitagliptin, T2DM tedavisinde kullanılan ve 2006 yılında USA Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ilk Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüdür [10]. Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş erişkin hayvan modellerinde sitagliptin ile yapılan uzun süreli tedavilerde, sitagliptinin glisemi ve lipid parametreleri üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir [11–13]. Katsuyama ve ark. [14] Tip 2 diyabetik obez ve obez olmayan bireyler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, sitagliptinin vücut ağırlığını azalttığını bildirmişlerdir.

Kolesistokin (CCK), gastrointestinal kanalda en yoğun olarak ince barsaklarda bulunan peptid hormondur. CCK ince bağırsak

mukozasındaki endokrin hücrelerinde üretilir ve salgılanır. Diğer gastrointestinal hormonlar gibi CCK de yiyecek alımının ardından kana salınır. Yağlar, proteinler ve amino asitlerin CCK salınımı için kuvvetli stimülatör yiyecekler olmasına karşın, karbohidratların CCK salgılatıcı etkileri zayıftır [15]. Yemek ile kan dolaşımına salınan CCK hormonu, besinlerin sindiriminde, emiliminde, intestinal hareketlilikde, doygunluk sinyalinin santral sinir sistemine iletiminde ve mide sekresyonunun inhibisyonunda önemli roller oynar. Yapılan çalışmalar, CCK'nın tokluk ve yiyecek alımının düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu göstermiştir [16]. Sıçanlarda CCK uygulamasının, yiyecek alımını azalttığı ve tokluk davranışları oluşturduğu bildirilmiştir [17]. CCK reseptör antagonisti kullanılarak yapılan reseptör blokajının, yiyecek alımını arttırdığının ve tokluk hissini azalttığına gösterilmesi endojen CCK'in yiyecek alımını düzenlenmesinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir [18].

Endokannabinoid sistemin, enerji dengesinin, besin alımının sağlanmasına, glukoz ve lipid metabolizmalarının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir [19]. Endokannabinoidler, kannabinoid (CB) 1 reseptörlerini aktive ederek, yiyecek alımı ve lipolizi düzenlemektedirler. Endokannabinoid sistemin özellikle obezite, diyabet gibi patofizyolojik durumlardaki artan aktivasyonu, endokannabinoid sistemin terapötik yaklaşımlarda hedef olabileceğini göstermiştir [20]. Ekzojen kannabinoidlerin insanlarda yemek yemeyi uyardığı gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı kanser, AIDS ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda iştahı arttırmak için kullanılabileceği düşünülmüştür. CB 1 reseptörünün bloklanması kilo alımını ve iştahı azaltmak için bir yol olabileceği ileri sürülmüştür [21].

Çalışmamızda anti-diyabetik bir ajan olan sitagliptinin T2DM oluşturulmuş sıçan mide ve duodenum dokularındaki iştah metabolizmasında etkili olduğu düşünülen

CCK ve CB 1 reseptör peptid miktarlarındaki değişimine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### Gereçveyöntem

Çalışma Wistar albino gebe sıçanların yavruları kullanılarak gerçekleştirildi. Doğumu takiben yeni doğan sıçanlar 48 saatlik olduklarında deney gruplarına alındılar. Tüm deneysel uygulamalar, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul Yönergesi esaslarına uygun olarak gerçekleştirildi. Toplam dört grup oluşturuldu.

- Grup I (n=8): Fizyolojik su verilen kontrol grubu; Yeni doğan sıçanlara doğumlarını takip eden ikinci günden itibaren 18 gün boyunca intraperitoneal (i.p) olarak fizyolojik su verildi.
- Grup II (n=8): Sitagliptin verilen kontrol grubu; Yeni doğan sıçanlara doğumu izleyen 5. günde fizyolojik suda eritilmiş 1.5 mg/kg sitagliptin (Januvia, Merck, USA) 15 gün boyunca subkutan (s.c) enjeksiyon ile verildi.
- Grup III (n=8): Yeni doğan-streptozotosin(STZ, Sigma-Aldrich, kat no: S0130, St. Louis, MO, USA) diyabetik (Diyabet) grup; Doğumu izleyen ikinci günde 100 mg/kg STZ fizyolojik suda eritilerek yeni doğan sıçanlara tek doz olarak i.p verildi.
- STZ enjeksiyonundan sonraki ikinci günde kan şekeri düzeyleri 200 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildiler [22].
- Grup IV (n=8): Sitagliptin verilen diyabetik (Diyabet+Sitagliptin) grup; Yeni doğan sıçan grubuna doğumun ikinci gününde fizyolojik suda çözündürülmüş 100 mg/kg STZ tek doz i.p olarak verildi. Diyabetik sıçanlara 5. günden itibaren 1.5 mg/kg sitagliptin fizyolojik suda çözündürülerek 15 gün süre ile s.c olarak verildi.

Tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlıkları doğumlarını izleyen 4., 11. ve 20. günde ölçüldü. 4. ve 11. günler arasındaki vücut ağırlık artışları  $\Delta 1$  ve 11. ve 20. günler arasındaki vücut ağırlık artışları  $\Delta 2$  olarak hesaplandı [23].

Yeni doğan sıçanlar deney sonuna kadar anne sütü ile beslendiler. 20. günde bir saat aç bırakılan hayvanlar ketamin-HCl (50 mg/kg) anestezisi altında iken mide ve duodenum

doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri % 10'luk nötral formalin içinde +4 °C de 24 saat fikse edildiler. Fiksasyon işleminden sonra dokular rutin ışık mikroskopi takip yöntemleri kullanılarak parafine gömüldüler. Mikrotom ile 5 µ kalınlığında kesilen doku kesitleri lamlara alındı.

### İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyamalar için 5 µ kalınlığında kesilen kesitler toluolde parafinleri giderildikten sonra inen alkol serilerinden geçirilerek distile suya alındılar. Antijen iyileştirme işlemi sitrat tamponu (pH=6) kullanılarak 20 dk boyunca yapıldı. Kesitler %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-methanol'de 10 dk süresince bekletildi. CCK (Novacastra, Kat. No. 404605, Newcastle-on-Tyne, UK) ve CB 1 reseptör (Cayman Chemicals, Kat. No. 10006590, Ann Arbor, MC, USA) antikorumları sırasıyla 1:200 ve 1:100 oranında uygulandı. Kesitler +4 °C'de gece boyunca inkübe edilerek streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemine göre boyandılar. Boyamalar için Histostain Plus Bulk boyama kiti (Invitrogen, Kat. No. 85-9043, Carlsbad, CA, USA) kullanıldı. Renk reaksiyonu için 3-Amino-9 etil karbazol (AEC) substrat kit (Invitrogen, Kat. No. 00-2007, Carlsbad, CA, USA) kullanıldı. Renk reaksiyonu alındıktan sonra Mayer's hematoksilen ile zıt boyama yapıldı ve sinyaller ışık mikroskopunda incelendi. Sinyallerin şiddeti zayıf (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak birden üçe kadar sınıflandırıldı.

Boyama özgüllüğü için kullanılan negatif kontrol kesitlerinde CCK ve CB 1 reseptör antikorumları yerine fosfat tuz tampon (PBS) kullanıldı ve boyama sonucunda kesitlerde herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Her iki antikor için pozitif kontrol olarak sıçan pankreas dokusu kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

Her sıçana ait tek bir kesitteki rastgele seçilen 10 alanda gözlenen immünpozitif hücreler değerlendirildi. Nikon Eclipse 80i model ışık mikroskobu (Melville, NY, USA) kullanılarak fotoğrafları çekilen (x 40) kesitlerin NIS Element-D 3.2 (Melville, NY, USA) ölçüm programı yardımıyla CCK ve CB 1 reseptör immünpozitif hücreler sayıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 yazılım programı kullanıldı.

İstatistiksel analizler için One-Way ANOVA testi uygulandı. Tukey testi ile istatistik açıdan gruplar arası farkların anlamlı olup olmadığı saptandı. p değerleri,  $p < 0.05$ 'ten küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Tüm gruplara ait vücut ağırlık artışları Tablo-1'de gösterilmiştir.  $\Delta 1$  ve  $\Delta 2$  değerlerine bakıldığında diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre kilo artışı saptanmıştır. Sitagliptin uygulamasını takiben diyabetiklerde artmış vücut ağırlıklarında bir düşüş saptanmıştır.

Diyabet grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında mide CCK immünpozitif hücre sayısında bir değişiklik gözlenmezken, duodenumda diyabetik sıçanların kolesistokinin immünpozitif hücre sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ( $p < 0.001$ ). Diyabetik sıçanlara uygulanan sitagliptin tedavisinin mide CCK immünpozitif

hücre sayısında herhangi bir değişikliğe yol açmamasına rağmen Diyabet+Sitagliptin grubunun duodenumunda CCK immünpozitif hücre sayısı diyabet grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2 ve 3).

Diyabetik sıçanların mide ve duodenum dokularında CB 1 reseptör immünpozitif hücre sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sitagliptin uygulanan diyabetik sıçan midelerinde CB 1 reseptör immünpozitif hücre sayısında bir değişiklik gözlenmezken, Diyabet+Sitagliptin sıçan duodenum grubuna ait CB 1 reseptör immünpozitif hücre sayısında diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2, 3 ve Resim 1, 2).

Mide ve duodenum dokularındaki CCK ve CB 1 reseptör peptid yoğunlukları Tablo-4 te gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hayvanların vücut ağırlık artışları 4 ile 11. ( $\Delta 1$ ) ve 11 ile 20. ( $\Delta 2$ ) günlerarasında.

	Kontrol	Diyabet	Sitagliptin	Diyabet+Sitagliptin	P <sub>ANOVA</sub>
$\Delta 1^*$	7.55 ± 0.17	15.37 ± 2.75 <sup>a</sup>	3.12 ± 0.22 <sup>b</sup>	9.28 ± 0.37 <sup>c,d</sup>	< 0.001
$\Delta 2^*$	5.16 ± 0.16	9.62 ± 2.92	2.62 ± 0.40 <sup>e</sup>	8.55 ± 0.54 <sup>c</sup>	< 0.01

\*Ortalama ± standart hata (SE),

<sup>a</sup>P < 0.001 kontrol grubuna göre,

<sup>b</sup>P < 0.001 diyabet grubuna göre,

<sup>c</sup>P < 0.05 sitagliptin grubuna göre,

<sup>d</sup>P < 0.05 diyabet grubuna göre,

<sup>e</sup>P < 0.01 diyabet grubuna göre.

**Tablo 2.** Tüm gruplara ait mide kolesistokininin (CCK) ve CB 1 reseptör (CB 1R) immünpozitif hücre sayısı.

	Kontrol	Diyabet	Sitagliptin	Diyabet+Sitagliptin	P <sub>ANOVA</sub>
CCK*	7.96 ± 0.60	6.81 ± 0.54	7.47 ± 0.52	7.80 ± 0.82	> 0.05
CB 1R*	3.61 ± 0.64	3.59 ± 0.38	2.30 ± 0.27	3.52 ± 0.32	> 0.05

\*Ortalama ± standart hata (SE),

**Tablo 3.** Tüm gruplara ait duodenum kolesistokininin (CCK) ve CB 1 reseptör (CB 1R) immünpozitif hücre sayısı.

	Kontrol	Diyabet	Sitagliptin	Diyabet+Sitagliptin	P <sub>ANOVA</sub>
CCK*	3.36 ± 0.31 <sup>a</sup>	5.63 ± 0.45	2.95 ± 0.24 <sup>a</sup>	3.42 ± 0.25 <sup>a</sup>	< 0.001
CB 1R*	6.70 ± 0.58	6.15 ± 0.43	3.01 ± 0.28 <sup>a,b</sup>	3.82 ± 0.23 <sup>a,b</sup>	< 0.001

\*Ortalama ± standart hata (SE)

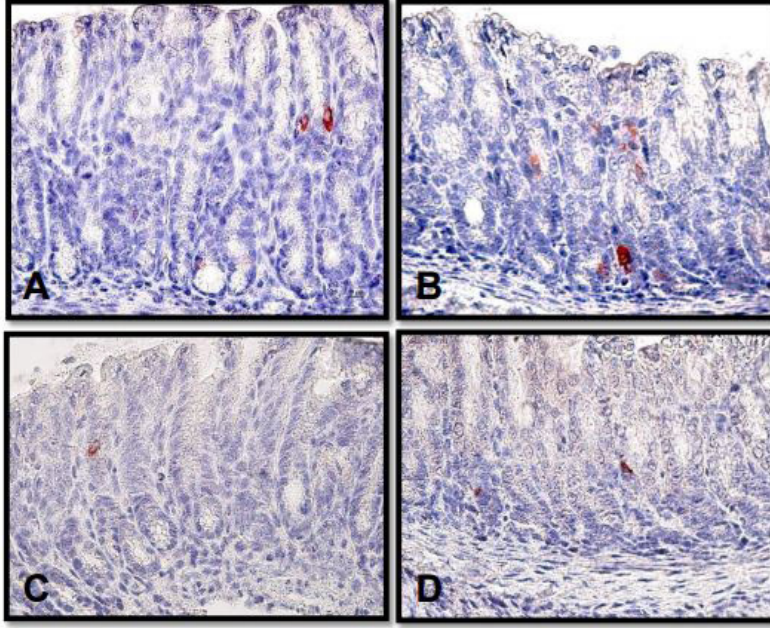
<sup>a</sup>p < 0.001 Diyabet grubuna göre,

<sup>b</sup>p < 0.001 Kontrol grubuna göre.

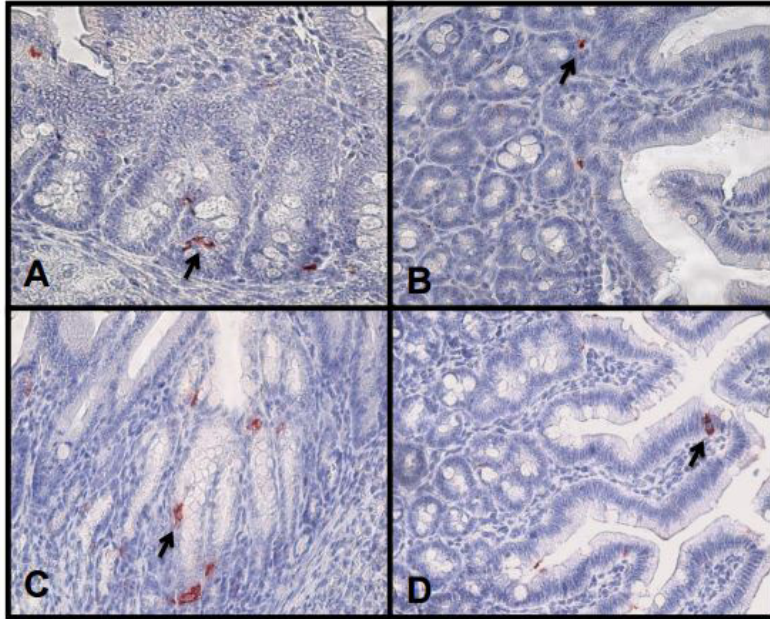


**Tablo 4.** Tüm gruplara ait mide ve duodenum kolesistokinin (CCK) ve CB 1 reseptör (CB 1R) peptid şiddetleri.

	Kontrol	Diyabet	Sitagliptin	Diyabet+Sitagliptin
Mide				
CCK*	+++	++	+++	+++
CB 1R*	++	+	+	++
Duodenum				
CCK*	++	++	+	++
CB 1R*	++	++	+	++



**Resim 1.** Sıçanmidedokusundakolesistokinin (A-B) veCB 1 reseptör (C-D) immunpozitifhücreler. Diyabetgrubu (A-C) veDiyabet+Sitagliptingrubu (B-D).Streptavidin-biotin-peroksidazteknîği, hematoksilen zıt boyama.Büyütme X40.



**Resim2.** Sıçan duodenum dokusundaCB 1 reseptör (A-B)vekolesistokinin (C-D) immunpozitifhücreler. Diyabetgrubu (A-C) ve Diyabet+Sitagliptingrubu (B-D). Streptavidin-biotin-peroksidazteknîği, hematoksilen zıt boyama.Büyütme X40.

## Tartışma

T2DM günümüzde hızla artan metabolik bir hastalıktır. Obezite, T2DM'in gelişimini kolaylaştıran ve aynı zamanda tedavisini de zorlaştıran bir etkidir. Tıp 2 diyabetik bireylerin sayısındaki artış obez bireylerin sayısındaki artış ile yakından ilişkilidir. Vücut ağırlığındaki artışların diyabet gelişimine neden olmasının ve glisemik kontrolü sağlamada zorluklara sebep olmasının yanında insülin tedavisinin de kilo alımına neden olduğu bilinmektedir [24].

Kontrol ve STZ-diyabetik yeni doğan sıçanların vücut ağırlıkları ilk üç hafta için karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [25,26]. Fakat erişkin kontrol ve STZ-diyabetik sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, STZ-diyabetik sıçanların vücut ağırlığının kontrole göre anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir [12,27,28]. Çalışmamızda 4. ve 11. günler arasında alınan ölçümlerde diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi. 11. ve 20. günler arasında ise bu artışın daha az olduğu saptandı. STZ-diyabetik ve sitagliptin verilen STZ-diyabetik erişkin farelerde 4 hafta boyunca yapılan haftalık ölçümlerde vücut ağırlıklarında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [29]. Ayrıca pre-diyabet modeli oluşturulan erişkin sıçanlarda da sitagliptinin vücut ağırlığı üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [30]. Aksine çalışmamızda, 4. ve 11. günler arasında sitagliptin tedavisi gören diyabetiklerin vücut ağırlıklarının tedavi görmeyen diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarına göre azaldığı tespit edildi. Yine 11. ve 20. günler arasında da sitagliptin tedavisi alan grubun vücut ağırlığında diyabetik sıçanlara göre anlamlı olmayan bir azalma belirlendi.

Yapılan bir çalışmada, CCK ve GLP reseptör agonistlerinin birlikte uygulanmasının kilo kaybına ve anti diyabetik etkilere yol açabileceğini önerilmiştir [31]. Diğer bir çalışmada, yiyecek alımını takiben CCK seviyesinin arttığı bildirilmiştir [32]. Mide CCK peptid pozitif hücre sayısı gruplar arasında bir değişiklik göstermedi. Fakat duodenum CCK peptid seviyesi diyabetiklerde kontrole göre arttı. Diyabetiklere uygulanan sitagliptin tedavisi ile de artan CCK immünpozitif hücre sayısının kontrol grubuna yaklaştığı görülmüştür. Sitagliptinin duodenumdan eksprese olan CCK üzerine etkisinin olabileceğini ve CCK üzerinden

vücut ağırlığının düzenlenmesinde katkısını düşündürmektedir.

CB 1 reseptörünün esas olarak beyinde bulunduğu bilinmektedir. Bunun yanında pankreas, mide, akciğer ve kalp gibi periferik organlarda da bulunduğu bildirilmiştir [33–36]. Duarte ve ark. [37] STZ diyabetik sıçan modeli üzerinde yaptıkları çalışmalarında CB 1 reseptör mRNA seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Zhang ve ark. [38] da yüksek glukoz seviyesinin CB 1 reseptör mRNA seviyesini yaklaşık %50 oranında düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Radziszewska ve Bojanowska [38] çalışmalarında GLP1 ve endokannabinoidlerin iştah kontrolünde etkili olduğunu göstermişlerdir. CB 1 reseptörün enerji metabolizması ve yiyecek alımını uyarılması için önemli bir düzenleyici olduğu bildirilmiştir [40,41]. Çalışmamızda CB 1 reseptör pozitif hücre sayısı mide dokusunda gruplar arasında bir değişiklik göstermemesine rağmen duodenumda değişiklik gözlemlendi. Duodenum dokusunda sitagliptin uygulanan sağlıklı ve diyabetik sıçan gruplarında CB 1 reseptör pozitif hücre sayısının azaldığı tespit edildi. Sitagliptin uygulanan gruplarda CB 1 reseptör seviyesinin azalmasının aynı gruplardaki vücut ağırlığının azalmasıyla ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan bir DPP-4 enzim inhibitörü olan sitagliptinin STZ ile oluşturulan neonatal tip 2 diyabetik sıçanlar üzerinde kolesistokinin ve kannabinoid 1 reseptörü üzerinden kilo kaybına neden olabileceği düşünülmektedir. Sitagliptinin bu özelliği daha fazla araştırma ile desteklenirse obezite kaynaklı diyabetik kişilerde vücut ağırlığının düzenlenmesinde kullanılabilir.

## Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 10376

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
2. <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>. Erişim tarihi 31 Ağustos 2012. (Accessed August 31, 2012).
3. Stumvoll M, Goldstein B, Hafthen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346.
4. Laakso M. Tip 2 diyabete epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, ed. *Tip 2 diyabet*. 2nd ed. İstanbul: AND Danışmanlık, 2004;1-12.
5. Demiriz Ş, Demiriz B, Inzucchi SE. *Diabetes mellitus el kitabı*. 6. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
6. Unger J, Parkin CG. Type 2 diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy. *Postgrad Med* 2010;122:1-13.
7. Plaisted CS, Istfan NW. Metabolic abnormalities of obesity. In: Kanders BS, Blackburn GL, ed. *Obesity pathophysiology, psychology and treatment*. 1st ed. New York: Chapman and Hall, 1994;80-97.
8. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinemia to body fat pattern in south Asians and Europeans. *Diabetologia* 1992;35:785-791.
9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
10. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108770.htm>. Erişim tarihi 23 Şubat 2016. (Accessed February 23, 2016).
11. Maiztegui B, Borelli MI, Madrid VG, Del Zotto H, Raschia MA, Francini F. Sitagliptin prevents the development of metabolic and hormonal disturbances, increased B-cell apoptosis and liver steatosis induced by a fructose-rich diet in normal rats. *Clin Sci* 2011;120:73-80.
12. Mu J, Woods J, Zhou YP. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-1704.
13. Riche DM, East HE, Riche KD. Impact of sitagliptin on markers of B-cell function: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2009;337:321-328.
14. Katsuyama H, Adachia H, Hamasakia H, Moriyama S, Sakoa A, Yanai H. Significant differences in effects of sitagliptin treatment on body weight and lipid metabolism between obese and non-obese patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Metab* 2014;4:136-142.
15. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma: molecular forms, response to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75:1144-1152.
16. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decrease food intake in rat. *Brain Res* 1973;58:465-470.
17. Antin J, Gibbs J, Holt J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits the complete behavioral sequence of satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1975;89:784-790.
18. Smith GP, Tyrka A, Gibbs J. Type-A CCK receptors mediate the inhibition of food intake and activity by CCK-8 in 9- to 12-day-old rat pups. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:207-210.
19. Baysal A. Endokannabinoidler ve obezite, Beslenme ve Diyet Dergisi 2008;36:5-8.
20. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L ve ark. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3160-3169.
21. Bermudez-Silva FJ, Viveros MP, McPartland JM, Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: the end or a new beginning? *Pharmacol Biochem Behav* 2010;95:375-382.
22. Bonner WS, Trent DF, Honey RN, Weir GC. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia. *Diabetes* 1981;30:64-69.
23. Karabulut S, Coskun ZM, Bolkent S. Immunohistochemical, apoptotic and biochemical changes by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-sitagliptin in type-2 diabetic rats. *Pharmacol Rep* 2015;67:846-853.
24. Kefeli A. Tip 2 diyabet mellituslu hastalarda farar kliinik tedavii protokollerinin kilo alimii ile ilişkisi, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Dahiliye Kliniği, İstanbul, 2009.
25. Thyssen S, Arany E, Hill DJ. Ontogeny of regeneration of B-cells in the neonatal rat after treatment with streptozotocin. *Endocrinology* 2005;147:2346-2356.
26. Turk N, Dagistanli FK, Sacan O, Yanardag R, Bolkent S. Obestatin and insulin in pancreas of newborn diabetic rats treated with exogenous ghrelin. *Acta Histochemica* 2012;114:349-357.
27. Akarte AS, Srinivasan BP, Gandhi S. A novel long acting DPP-IV inhibitor PKF-275-055 stimulates B-cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in diabetic rats. *Biochem Pharmacol* 2012;83:241-252.
28. Gonçaves A, Leal L, Paiva A, Lemos ET, Teixeira F, Ribeiro CF. Protective effects of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin in the blood-retinal barrier in a type 2 diabetes animal model. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:454-463.
29. Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CHS. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with sitagliptin (MK0431) prolongs islet graft survival in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2008;57:1331-1339.
30. Chen B, Moore A, Escobedo LVS, Koletsky MS, Hou D, Koletsky RJ. Sitagliptin lowers glucagon and improves glucose tolerance in prediabetic obese SHROB rats. *Exp Biol and Med* 2011;236:309-314.



31. Trevaskis JL, Sun C, AthanacioJ, ve ark. Synergistic metabolic benefits of an exenatide analogue and cholecystokinin in diet-induced obese and leptin-deficient rodents. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:61-73.
32. Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: an overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism* 2016;65:48-65.
33. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-180.
34. Zhuang S, Kittler J, Grigorenko EV, ve ark. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;62:141-149.
35. Bermúdez-Siva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, ve ark. Activation of cannabinoid cb1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;531:282-284.
36. María Ruth Pazos, Rosa María Tolón, Cristina Benito ve ark. Cannabinoid CB1 Receptors Are Expressed by Parietal Cells of the Human Gastric Mucosa. *J Histochem Cytochem* 2008;56:511-516.
37. Duarte JMN, Nogueira C, Mackie K, Oliveira CR, Cunha RA, Köfalvi A. Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Neurol* 2007;204:479-484.
38. Zhang F, Challapalli SC, Smith PJ. Cannabinoid CB(1) receptor activation stimulates neurite outgrowth and inhibits capsaicin-induced Ca(2+) influx in an in vitro model of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology* 2009;57:88-96.
39. Radziszewska E, Bojanowska E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor stimulation and blockade on food consumption and body weight in rats treated with a cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2. *Med Sci Monit Basic Res* 2013;19:6-11.
40. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab* 2013;17:475-490.
41. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Kim W, Rouse M, Egan JM. Blockade of Cannabinoid 1 Receptor Improves GLP-1R Mediated Insulin Secretion in Mice. *Mol Cell Endocrinol* 2015;S0303-7207:30171-30174.