

İştah-Doygunluk Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Factors Affecting The Appetite-Satiety Metabolism

Öz

İştah ve doyumluk arasındaki denge, bireylerin beslenmesinde ve ağırlık denetimlerinde önemlidir. Besinlere karşı duyulan bilinçli istek olarak tanımlanan iştah, sindirim sistemi ve merkezi sinir sistemi başta olmak üzere pankreas ve adrenal bezleri tarafından kontrol edilir. Yemek yeme isteği, fiziksel olduğu kadar psikolojik faktörlerden de etkilenir. Özellikle çocuklarda görülen iştahsızlık, ileriye dönük beslenme bozuklukları ile sonuçlanabilir. Canlı olmanın temel koşullarından biri, enerji gereksiniminin karşılanmasıdır. İnsanlar, diğer birçok türler gibi, enerji gereksinimini besinler yoluyla karşılarlar. Enerji alımı, iştah artırıcı (oroksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörlerden etkilenir. İştah kontrolü beyinde hipotalamus kısmının bir fonksiyonudur. Gut, pankreas ve adipoz dokudan salınan sinyaller hipotalamusa iletilir. Hipotalamusta lateral hipotalamik alan (LHA) açlık, ventromedyal hipotalamus (VHM) ise tokluk merkezi olarak davranır. Bu bölgelerde hormon ve metabolitlere duyarlılığın kaybı, enerji alımı ve kullanılmasında dengenin bozulmasına, ve buna bağlı olarak hipofaji ve zayıflama veya kilo artışı ve obezite gelişmesine neden olur. Bu derleme makalede iştahı baskılayan ve yemeyi tetikleyen hormonlar ve metabolitlerin, iştah ve tokluk üzerine etkileri literatüre dayalı değerlendirilmiştir.

Abstract

Balance between appetite and satiety is important for the weight control and diet of individuals. Appetite is defined deliberately a desire against food and is regulated by gastrointestinal and central systems such as pancreas, and adrenal glands and nervous system. The desire to eat is influenced by psychological factors as well as physical factors. Especially the children who reject proper food intake may have eating disorders in future. One of the basic conditions of being alive is to meet the energy needs. People, like many other species, they meet the energy needs through foods. Energy intake is influenced by appetite enhancer (oroxigenic) and appetite suppressants (anorexigenic) factors. Appetite control is a function of the hypothalamus of

Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU
İstanbul Medipol Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

İstanbul Medipol Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Unkapanı, Atatürk Bulvarı No:27
34083 Fatih- İstanbul

Tel/phone: +90 444 85 44

Anahtar Kelimeler:

İştah, tokluk, periferel faktörler, nöronal faktörler.

Keywords:

Appetite, satiety, peripheral factors, neural factors.

Geliş Tarihi - Received
21/12/2018
Kabul Tarihi - Accepted
23/01/2019

the brain. The signals released from gut, pancreas and adipose tissue are transmitted to the hypothalamus. In the hypothalamus, lateral hypothalamic area (LHA) and ventromedial hypothalamus (VMH) act as the hunger and the satiety centers respectively. Loss of sensitivity to the hormones and their metabolites in these regions cause the loss of balance between the energy intake and expenditure, and consequently result in hypophagia and weight loss or obesity and weight gain. In this review article, the effects of hormones and metabolites which suppress the appetite and trigger eating were evaluated based on the literature.

Giriş

İştah, besin alımı ve ağırlık kontrolü arasında yakın ilişki vardır. İştah, periferik ve nöronal düzenleyiciler ile düzenlenir. İştah ve enerji dengesi kontrolünde, nöroendokrin sistemine gönderilen çeşitli periferik sinyaller tanımlanmıştır. Beyin sapı, hipotalamus, kortikal alanlar ve ödül devresi arasındaki ilişki iştah kontrolünü yönlendirir. İştah, adipoz doku hormonları, pankreatik hormonlar ve gut hormonları gibi periferik düzenleyiciler, nöropeptid Y (NPY), melanokortik sistem, CART hipotalomik düzenleyiciler ve opioidler, endokannabinoidler, ve GLP-1 gibi metabolitler ile düzenlenir. İştahın santral düzenleme yollarında beynin, arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler çekirdek (PVN), dorsomedial çekirdek (DMH), lateral hipotalamik alan/perifornikal alan (LHA/PFA) ve ventromedial çekirdek (VMH) bölgeleri yer alır (1).

Yeme, enerji veren besin öğelerinin alınması işlevidir. İştah ve doyumluğun kontrolü nöronal ve hormonal sinyallerle gerçekleşir. Bu sinyallere karşı oluşturulan yanıt mekanizmaları, başta sindirim sistemi organları ve beyin olmak üzere birçok sistemi kullanarak açlık-tokluk döngüsünün yürümesini sağlar (2). Besinlerin ağızdan alınması ile başlayan sindirim prosesini barsaklarda emilim izler. İnce barsağa besinlerin girişi, yemeyi azaltacak ve sonlandıracak peptidlerin salınmasını uyarır. Hormonlar ve sitokinler periferik organlardan salgılanarak, yeme ile enerji kazanımı ve enerji harcanması arasındaki enerji dengesinin kurulmasını sağlarlar. Nöronlar beslenmenin homeostatik düzenlenmesinden sorumludurlar ve başlıca hipotalamus ve beyin sapında bulunurlar (1). Bilgilerin beyine taşınması ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlardan biri glukostatik hipotezdir. Buna göre kan glukoz seviyesinin düşmesi yemeyi başlatmayı, artması ise yemeyi durdurmayı tetikler (3). Adipostatik modelde ise, yeme ve ağırlık kontrolü için beyin yağ dokudan

salınan faktörleri kullanır (4).

Enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir endokrin organı olan adipoz dokudan, serbest yağ asitleri (5), adipsin (6), leptin (7), plazminogen aktivatör inhibitör-1(8), resistin (9) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF) (10) gibi çeşitli biyolojik aktif adipokinler salgılanır. Adipoz dokudan salgılandığı tespit edilen ilk protein trigliserollerin hidrolizinden sorumlu olan lipoprotein lipaz enzimidir. 'Adipsin'in, önceleri enerji dengesinden sorumlu olduğu düşünülmeyle birlikte, son çalışmalarda metabolik hastalıklarda rol alan immün sistem düzenleyicisi olduğu da gösterilmiştir (11). Adipositlerde sentezlenen ve salgılanan diğer önemli bir yapı olan 'tümör nekroz faktör alfa (TNF), lipoliz ve apoptozda rol oynamakta, ayrıca yağ hücrelerinde insülin direncini indüklemektedir (10). Adipoz dokudan salgılanan ve iştah ile ilişkili en önemli proteinlerden biri olan leptinin keşfiyle birlikte, leptini karakterize eden Ob geninin mutasyona uğratılmasıyla elde edilen ob/ob fareler (12) üzerinde obezite ile ilgili önemli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Daha sonraları adipositlerden salgılanan ve adipokin olarak adlandırılan çok sayıda molekül keşfedilmiştir. İştah ve dolaşımıyla vücut ağırlığı artışıyla ortaya çıkan obezite durumunda, adipokin salgılanmasındaki dengesizlik adipoz dokunun büyümesini tetiklemektedir (13).

Pankreas, midenin hemen arkasında ve ince barsağın duodenum kısmı yakınında yer alır, sindirim enzimlerini ve insülin, glukagon gibi hormonları salgılar. Bu hormonlar kan glukoz düzeyinin dengelenmesinde önemli rol oynarlar. Pankreastan salgılanan sindirim enzimleri ince barsağa ulaştıklarında aktif hale gelirler.

Vücut ağırlığı ve obezite üzerinde etkin olan diğer bir kontrol mekanizması, ince barsaktan kaynaklanan nöronal ve hormonal sinyallerle gerçekleşir. Besinler, doyma ve enerji kazanımı dışında haz almamızı da sağlarlar. Görüntüsü, kokusu ve tadıyla ekzokrin ve endokrin salgıları uyarırlar. Besinleri ağıza almadan önce bile barsak hareketliliği başlayabilir. Sindirimle birlikte mekanoreseptörler devreye girer. Beyin, gastrointestinal sistemden sinyalleri, sensör sinirler ve dolaşım yoluyla alır. Gut kaynaklı peptidler doyumluk ve yemeyi azaltırlar (14).

İştahın Periferik Düzenleyicileri

Adipoz Doku Hormonları ve Peptidleri

Adinopektin: Dolaşımdaki seviyesi leptin ve insülin gibi hormonlardan 1000 kez daha fazladır. Enerji homeostazından sorumludur (15). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, besin kısıtlaması sonrasında adinopektin se-

viyesinin arttığını, kalorisi sınırlanmış diyet uygulandığında veya obezlerde mide küçülmesi cerrahisi sonrasında kilo kaybını indüklediğini göstermiştir. Plazma yağ asit seviyesinin düşmesiyle yağ asit oksidasyonunu artırır, plazma glukoz seviyesini azaltır (1). Plazma adinopektin seviyesinin insülin direnciyle ters olarak değiştiği, ve adinopektin verildiğinde vücut ağırlığının azaldığı, insülin duyarlılığının arttığı ve lipid seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (16). Serum adinopektin düzeyinin çocuklarda yaş arttıkça azaldığı, kızlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (17).

Leptin: İştahın uzun dönemde düzenlenmesinde rol alan leptin önemli oranda adipositler tarafından üretilir ve insanlarda santral sinir sistemi tarafından düzenlenir (18). Leptinin keşfiyle birlikte beyaz adipoz dokunun fizyolojik rolü daha ayrıntılı açığa çıkarılmıştır. Leptin prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra sitokin benzeri olgun ürüne dönüşür. Adipoz dokunun dışında, mide duvarının gastrik hücreleri, saç foliküllerinin foliküler papilla hücreleri, osteoblastlar ve plasenta gibi diğer hücrelerde de sentezlenir ve salgılanır. Bu nedenle leptinin endokrinde ziyade parakrin veya otokrin, yani lokal olarak etkin olduğu ileri sürülmüştür (19). Leptinin besin alımı ile ilgisi hayvanlar ve insanlar üzerinde gerçekleştirilen çeşitli denemelerde gösterilmiştir. Dolaşımdaki leptin seviyesi adipoz doku kütlesiyle orantılıdır (20). Besin kısıtlanması dolaşımdaki leptinin baskılanması ile sonuçlanır. Bu durum, beslenmeye başlanması veya insülin artışı ile tekrar eski haline döner. Leptin yokluğu veya yetersizliği vücut ağırlığı ile ilişkilidir; çocuklarda ve yetişkinlerde obezite ve hipogonadizm ile sonuçlanır. Leptin yağ kütlesi yeterli düzeyde olduğunda besin alımını kısıtlar, enerji harcanması için mekanizmaları harekete geçirir, iştahı azaltır ve tokluk hissini artırır.

Resistin: Adipositlerde az miktarda üretilir ancak kan monositlerinde biraz daha yüksek seviyededir. İnsülin direncini artırır. Çalışmalar, obez insanlarda ve hayvanlarda dolaşımdaki seviyesinin arttığını, insanlarda kilo kaybı sonrasında düştüğünü göstermiştir. Resistin bir çok inflamatuvar proste rol alır. Adipositler dışında plasenta, iskelet kası, ince barsak, dalak, mide, timüs, tiroid bezleri ve uterusu da tespit edilmiştir (21). Resistin sentezi beyaz adipoz dokuda kahverengi adipoz dokuya göre daha fazladır (22). İştah düzenlenmesi, enerji dengesi ve insülin direnciyle ilgili bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Resistin adı insüline dirençli olmasından kaynaklanmıştır. Resistin salınımı inflamatuvar proses, IL-6, hiperglisemi ve gonad hormonları ile uyarılır. Adinopektinin ter-

sine yaş arttıkça resistin derişiminin arttığı, kızlarda erkeklerden daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (23).

Visfatin: Nikotinamid adenindinükleotid'in (NAD) nikotinamiden sentezinden sorumlu enzim olan nikotinamid fosforibosiltransferaz (Nam-PRTase) enzimiyle benzerliğinden dolayı NAMPT olarak da adlandırılır. Viskeral adipoz dokuda üretilir. Visfatin ekspresyonu abdominal obezite ve tip 2 diyabette artış gösterir (24).

Plasminogen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1): En önemli endojen fibrinoliz inhibitörüdür. İnsülin direnci, vücut ağırlığı kontrolü ve trombozisle ilintilidir. İnsanlarda viskeral adipoz kütlesi PAI-1 seviyesinin primer belirleyicisidir. Tip 2 diyabette adipoz doku kütlesi artışı yanında ortaya çıkan hiperinsülinemi, hiperglisemi ve dislipidemi gibi diğer rahatsızlıklarda dolaşımdaki PAI-1 artar (25).

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-): Adipoz dokudan salgılanan TNF- , insülin direncini ve leptin üretimini artırır (induction), lipolizi uyarır ve lipogenezi baskılar. Bütün bu etkilerin sonucunda, yağ kütlesi artışını sınırlandırır (26). Aguilera ve ark. 55 diyaliz hastasının serumlarında yaptıkları çalışmada, yüksek TNF- , düşük CCK ve düşük NPY düzeylerinin anoreksiya ve yetersiz beslenme ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (27).

Pankreatik Hormonlar ve Peptidler

İnsülin: Karbonhidrat ve protein alımı sonrasında salgılanan pankreatik insülin hormonu ilk tanımlanan adiposit sinyallerinden biridir. Glukozun hücre içine girmesi ve kullanılmasını sağlar. Leptin salınımını artırır ancak leptin seviyesi akut besin alımına hemen tepki göstermezken, insülin yemek sonrasında hızla artar (28). Arkuat nükleus hem leptine hem de insüline yanıt verir. İnsülin, NPY/AgRP-salgılayan nöronları inhibe ederek ve POMC-salgılayan nöronları aktive ederek iştahı baskılar. İnsülin direnciyle birlikte genellikle obezite ve tip 2 diyabette insülin metabolizması bozuklukları ortaya çıkar (29).

Pankreatik Polipeptidler: NPY, Peptid YY ve Pankreatik PP, Nöropeptid Y ailesinin biyolojik aktif peptidleridir. PYY ve PP sindirim sisteminin endokrin hücreleri tarafından salgılanırken, NPY gut-beyin düzleminde her seviyede bulunur. Sindirim sisteminde NPY ve PYY gastrointestinal hareketliliği ve elektrolit salgılanmasını inhibe ederek beyinde sinyal oluşturur. Plazma PP derişimi, günün farklı saatlerinde değişiklik gösterir; sabah erken saatlerde en düşük, akşamları en yüksek seviyededir (30). Besin alımına bağlı olarak dolaşımdaki PP artar, ve altı saat boyunca değişmeden kalır (31). Besin alımıyla azalan periferik PP ise vücut ağırlığını ve enerji tüke-

timini azaltır, insülin direncini ve obez deney hayvanlarında displidemiği geliştirir (32). Periferik PP infüzyonu yapılan insanlarda, besin alımı %25 azalmıştır (33). Prader-Willi sendromlu kişilerde yapılan denemede günde iki kez PP infüzyonu yapılması ile besin alımı %12 azalmıştır (34). NPY obezite ile ilgili bilinen en etkin oreksijendir. NPY plazma düzeyi üremik açlık-tokluk işlemleri ile ilgili bulunmuştur. Besin alımını uyarır, enerji harcanmasını ve ağırlık artışı azaltır.

Glukagon: Proglukagon geni intestinal duvarın L-hücrelerinde ve endokrin pankreasın A-hücrelerinde üretilir. En önemli fizyolojik görevi, hepatik glikojenoliz veya glikoneojenez yoluyla glukoz üretimini uyarmaktır. Pankreatik glukagon, besin emilimi sonrasında da salgılanır, ve bu yemeğin sonlanması sinyali olarak davranır. İnsülin ve amiline karşılık glukagon salgısı vücut adipositesi ile ilgili değildir, yani glukagon bir adipoz sinyali değildir. Karaciğerde glukagon, yemeyi inhibe edecek şekilde davranır, yemeyi azaltır (29).

Amilin: Pankreasın beta hücrelerinden salgılanır. Kalsitonin ailesinin bir üyesidir ve doyumluk sinyali olarak davranır (35). Gastrik boşalmayı geciktirir ve besin alımını azaltır (36). Bu nedenle obez kişilere amilin verilerek vücut ağırlığını azaltmak mümkün olabilir. Amilin, paraventriküler nükleusta serotonin etkisiyle beslenmeyi inhibe etmek için öncü triptofanın beyine taşınmasını artırır ve beyin serotonin üzerinde etkili olarak anoreksiyayı uyurabilir (37). Bir çalışmada, dolaşımdaki amilin düzeyinin, glukoz yüklemesinden sonra arttığı, ve kısa dönemli açlıkta azaldığı, ancak bu değişimlerin leptin tarafından yönlendirilmediği ifade edilmiştir (38).

Somatostatin: İnsülin ve glukagon gibi pankreatik enzim derişimleri çok arttığında somatostatin salgılanarak kan glukoz seviyesinin ayarlanmasına yardımcı olur. Gastrointestinal hareketliliği, endokrin ve ekzokrin salgıları inhibe ederek yemeyi azaltır (39).

Mide-Barsak Hormonları ve Peptidleri

Kolesistokin (CCK): Intestinal lümende karbonhidrat varlığında salgılanan bir intestinal peptiddir. Gastrointestinal sistemde salgılanmakla (40) birlikte özellikle duodenum ve jejunumda bulunur. Doygunluk üzerine hem periferik hem de santral etkisi vardır. CCK, yemeyi azaltma yönünde etki gösterir (41). Besin alımı sonucu farklı biyoaktif formları lokal olarak dolaşıma hızla salgılanır ve 5 saate kadar değişmeden kalır. CCK santral sinir sisteminde de üretilir ve doyumluk üzerinde etkindir (42). Pankreatik ve safra kesesi enzimlerinin salınımını uyarır,

mide boşalmasını inhibe eder ve barsak hareketliliğini artırır. Anoreksiya neuroza ve kanser ile ilişkilendirilmiştir (43).

Peptid YY: Gastrointestinal sistemin L hücrelerinden, GLP-1 ve oksintomodulinle birlikte salgılanır. Önceleri yemeyi azalttığı bildirilmekle birlikte, günümüzde doyumluk etkisinin strese bağlı olabileceğine ilişkin çalışmalar da yer almaktadır (44). Yemek sonrasında 1-2 saat içinde en yüksek değere ulaşır ve 6 saat boyunca değişmeden kalır. Yemekten sonra PYY derişimi, besinlerin barsağın distal kısmına ulaşmasına kadar artış gösterir. Bu durum, PYY nin başlangıçtaki salınımının nöronal refleksle gerçekleştiğini, besinlerle etkileşimin daha sonraki etkileşim olduğunu göstermektedir (45). Toplam kalori içeriği kadar, besinlerin makrobesin içeriği de dolaşımdaki PYY derişimini etkiler. İzokalorik yağ alımı, plazma PYY derişimini protein ve karbonhidratlardan daha fazla artırır. PYY seviyesini azaltan ve artıran faktörler iştah kontrolünde rol oynarlar. Gastrik asit, kolesitokin, luminal safra tuzları, insülin-benzeri büyüme faktörü I, bombesin, ve kalsitonin-gen related peptid PYY seviyesini artırır ancak glukagon benzeri peptid (GLP)-1 azaltır. Periferik PYY ise mide boşalmasını, pankreatik ve gastrik salgıları geciktirir ve sıvı ve elektrolitlerin ileal absorpsiyonlarını artırır (46).

Grelin: Yemeyi başlatmadan sorumlu hormon olan grelin başlıca midede üretilmekle birlikte, pankreasta da üretilir. Pankreasta grelin üretiminin, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinden çok fetüs gelişiminde rol oynadığı ve fetus döneminde pankreatik grelin derişiminin midedekine oranla altı-yedi kat fazla olduğu gösterilmiştir (47). Beyinde de az miktarda bulunan grelin kan-beyin bariyerini yavaş bir şekilde geçer. Mide ve pankreas dışında grelin hücreleri duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunur, duodenumdan kolona gidildikçe grelin derişimi azalır. Plazma grelin seviyesi endojen diurnal ritim ve besin alımıyla düzenlenir. İnsanda grelin düzeyi, leptin gibi, sabahları yüksek, akşamları düşüktür. Açlık durumunda artar, ve besin alımıyla düşer (48). Besin alımını uyarmasının yanı sıra glukoz metabolizmasında da yer alır. Yemek sonrasında grelindeki düşüş, kalori alımı ve glukoz gibi dolaşımdaki besin kaynaklı sinyallerle düzenlenir (49). Anoreksik kişilerde plazma grelin seviyesi yüksektir, kilo alımıyla birlikte normal seviyeye ulaşır (50). Obez kişilerde ise plazma grelin seviyesi düşüktür, diyetle bağlı kilo kaybı sonrasında normal seviyeye ulaşır (51). Obezlerde yeme sonrası grelin derişimi farklılık gösterir; yemek ardından dolaşımdaki grelin seviye-

si hemen düşmez, bu nedenle yemeye devam ederler (52). Sağlıklı bireylerde intravenöz grelin verilmesi besin alımını %28 arttırmıştır (53). Grelinin besin alımı üzerine etkisi, hipotalamusun ARC nükleusu yoluyla gerçekleşir. Grelın iştah düzenlenmesi dışında, gastrik asit salınımını artırıcı ve gastrik hareketliliği uyarıcı olarak gastrointestinal sistemde, kan basıncını azaltıcı ve ateroskleroz gelişmesinde rol alarak kardiyovasküler sistemde görev yapar.

Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid (GIP): Duedonum ve proksimal jejunumda K hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. Yemek sonrasında plazma derişimi hızla artar, insülin sentezini ve salınımını uyarır Karbonhidrat, yağ ve protein GIP salınımını uyarır (54).

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1): Besinlerin emilimi sonrasında ince barsağın L hücrelerinden salgılanır ve dolaşımdaki GLP-1 seviyesi vücut ağırlığıyla ters orantılıdır (55). Besin alımını inhibe eder, doyunluk hissi oluşturur. Obezlerde, GLP-1 enjeksiyonu kalori alımını azaltmış ve bu nedenle tedavi amaçlı kullanılması gündeme gelmiştir (56).

Oksintomodulin (OXM): Besin alımına bağlı olarak ince barsağın L hücrelerinden GLP-1 ve PYY3-36 ile birlikte salgılanır (57). Akşamları yüksek, sabahları düşük seviyededir (58). Rodentlerde santral ve periferik OXM, besin alımını düşürür. Tekrar verildiğinde, vücut ağırlığı artışı ve adipositeyi azaltır (59). OXM, insanlar üzerinde yapılan denemelerde besin alımını %19,3 azaltmıştır (60). Doymayı uyarır, enerji kullanımını artırır ve ağırlık azalmasına neden olur (61).

Bombesin: Memeli barsağında yaygın olarak bulunur. Beslenme sonrasında hızla artar. Periferik ve santral enjeksiyonu besin alımını azaltır (62), etkisi CCK dan bağımsızdır (63).

Oleiletanolamid (OEA): Diyet yağı emilimi sırasında ince barsakların enterositlerinden salınan biyolojik aktif bir lipid amidedir. Rat ve farelere enjekte edilen oleiletanolamidin, santral oksitosin geçişini aktive ederek, beslenmeyi baskıladığı görülmüştür (64).

Obestatin: Açlık hormonu grelin ile aynı gen serisinden midede sentezlenir. Hayvanlarda besin alımını azaltır. Obestatin ve grelin enerjii dengelemede benzer özellikler gösterir (65).

Son Söz

Yeme işlevi, iştah ve doyunluğu düzenleyen nöronal ve hormonal sinyallerle kontrol edilir. Sindirim ve emilim sisteminde oluşan sinyaller, beyne iletilerek açlık-tok-

luk döngüsünün yürümesi sağlanır. Besinlerin ince barsağa girişi ile yemeyi azaltacak ve sonlandıracak peptidlerin salınımı uyarılır. Hormonlar ve sitokinler periferik organlardan salgılanarak, yeme ile enerji kazanımı ve enerji harcanması arasındaki enerji dengesinin kurulmasını sağlarlar. Nöronlar beslenmenin homeostatik düzenlenmesinden sorumludurlar ve başlıca hipotalamus ve beyin sapında bulunurlar. İnce barsaktan kaynaklanan nöronal ve hormonal sinyaller vücut ağırlığının düzenlenmesi ve obezite üzerinde etkindirler. Enerji alımı ve harcanması arasındaki denge vücut ağırlığının sabit kalması, bu denge nin bozulması ise kilo kazanımı veya kaybı ile sonuçlanır. İştahı tetikleyen hormon ve peptidlerin başlattığı yeme davranışı, doymaya bağlı gastrointestinal peptidler ve pankreatik hormonların salınımı ile sonuçlandırılır.

Kaynaklar

- 1- Stanley S, Wynne K, McGowan B, and Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev.* 85, 1131-1158.
- 2- Ahima RS and Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008, 37(4), 811-823.
- 3- Mayer J. The glucostatic theory of regulation of food intake and the problem of obesity. *Bull New Engl Med Cent.* 1952, 14(2), 43-49.
- 4- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953, 140(901), 578-596.
- 5- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000, 106, 171-176
- 6- White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem.* 1992, 267(13), 9210-9213.
- 7- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature.* 2000, 404(6778), 632-634.
- 8- Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med.* 1996, 2(7), 800-803.
- 9- Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001, 409(6818), 307-312
- 10- Hotamisligil GS. The role of TNF and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 1999, 245(6), 621-625.
- 11- Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Chatterjee-Bhowmick D, Kelly ME, Cohen P et al. Adiponin is an adipocytokine dysregulated in obesity/metabolic syndrome that sustains cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(12), 12-S. doi:10.1016/S0735-1097(14)62147-1.
- 12- Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L and Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature.* 1994, 372(6505), 425-432.

- 13- Romacho T, Elsen M, Rohrborn D and Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014, 210(4), 733-753.
- 14- Kral JG and Naslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007, 3(8), 574-583.
- 15- Ye R, Jung DY, Jun JY, Li J, Luo S, Ko HJ et al. Grp78 heterozygosity promotes adaptive unfolded protein response and attenuates diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2010, 59(1), 6-16.
- 16- Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced Responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006, 281(5), 2654-2660.
- 17- Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, Likitmaskul S, Morandi A, Pinelli L et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *Inter J Pediat Endoc*. 2015, 2015:2. doi:10.1186/1687-9856-2015-2.
- 18- Morton GJ and Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev*. 2011, 91(2), 389-411.
- 19- Trayhurn P and Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006, 361(1471), 1237-1249.
- 20- Klok MD, Jakobsdottir S and Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*. 2007, 8, 21-34.
- 21- Lazar MA. Resistin- and obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res*. 2007, 39(10), 710-716.
- 22- Nohira T, Nagao K, Kameyama K, Nakai H, Fukumine N, Okabe K et al. Identification of an alternative splicing transcript for the resistin gene and distribution of its mRNA in human tissue. *Eur J Endocrinol*. 2004, 151(1), 151-154.
- 23- Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, Likitmaskul S, Morandi A, Pinelli L et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *Inter J Pediat Endoc*. 2015, 2015:2. doi:10.1186/1687-9856-2015-2.
- 24- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307(5708), 426-430.
- 25- Belalcazar LM, Ballantyne CM, Lang W, Haffner SM, Rushing J, Schwenke DC et al. Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: findings from the look AHEAD study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011, 31(7), 1689-1695.
- 26- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL and Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995 May; 95(5): 2409-2415.
- 27- Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, Garcia P, Picornell M, Diaz C et al. Anorexigen (TNF- α , cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 1998, 13(6), 1476-1483.
- 28- Plum L, Belgardt BF and Bruning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006, 116(7), 1761-1766.
- 29- Woods SC, Lutz TA, Geary N and Langhan W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Phil Trans R Soc B*. 2006, 361, 1219-1235.
- 30- Track NS, McLeod RS, and Mee AV. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations. *Can J Physiol Pharmacol*. 1980, 58(12), 1484-1489.
- 31- Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, and Barnes AJ. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut* 1976, 17(12), 940-944.
- 32- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 2003, 124(5), 1325-1336.
- 33- Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park A, Ellis SM, Patterson M et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88(8), 3989-3992.
- 34- Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, and Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 1993, 14(3), 497-503.
- 35- Lutz TA. The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010, 298(6), R1475-1484.
- 36- Morley JE, Flood JF, Horowitz M, Morley PM and Walter MJ. Modulation of food intake by peripherally administered amylin. *Am J Physiol*. 1994, 267(1 Pt 2), R178-84.
- 37- Lutz TA. Control of food intake and energy expenditure by amylin-therapeutic implications. *Int J Obes (Lond)*. 2009, 33(Suppl 1), S24-27.
- 38- Hwang JJ, Chan JL, Ntali G, Malkova D and Mantzoros CS. Leptin does not directly regulate the pancreatic hormones amylin and pancreatic polypeptide: interventional studies in humans. *Diabetes Care*, 2008, 31(5), 945-951.
- 39- Lieverse RJ, Jansen JBMJ, Masclee AAM and Lamers CBHW. Effects of somatostatin on human satiety. *Neuroendocrinology*. 1995, 61(2), 112-116.
- 40- Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011, 301(4), E567-584.
- 41- Cummings DE and Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007, 117(1), 13-23.
- 42- Crawley JN and Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*. 1994, 15(4), 731-755.
- 43- Tamai H, Takemura J, Kobayashi N, Matsubayashi S, Matsukura S and Nakagawa T. Changes in plasma cholecystokinin concentration after oral glucose tolerance test in anorexia nervosa before and after therapy. *Metabolism* 1993, 42(5), 581-584.
- 44- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002, 418, 650-654.

- 45-Simpson K, Parker J, Plumer J and Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol*. 2012, (209):209-30. doi: 10.1007/978-3-642-24716-3_9.
- 46-Hoentjen F, Hopman WP, and Jansen JB. Effect of circulating peptide YY on gallbladder emptying in humans. *Scand J Gastroenterol*. 2001, 36(10), 1086-1091.
- 47-Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Cetin I et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol*. 2003, 149(2), 111-116.
- 48-Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*. 2001, 24, RC19-RC21.
- 49-Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, and Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001, 50, 1714-1719.
- 50-Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001, 145(5), 669-673.
- 51-Beckman LM, Beckman TR and Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc*. 2010, 110(4), 571-584.
- 52-Acosta A and Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014, 1311, 42-56.
- 53-Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Gryback P, Jacobsson H, Degeblad M et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91(9), 3296-3302.
- 54-Hwa JJ, Fawzi AB, Graziano MP, Ghibaudi L, Williams P, Van Heek M, et al. Leptin increases energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in ob/ob mice. *Am J Physiol*. 1997, 272(4 Pt 2) R1204-R1209.
- 55-Asmar M. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Dan Med Bull*. 2011, 58(2), B4248.
- 56-Dailey MJ and Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab*. 2013, 24(2), 85-91.
- 57-Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006, 3(3), 153-165.
- 58-Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab*. 2013, 3(3), 241-251.
- 59-Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*. 2004, 145(6), 2687-2695.
- 60-Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4696-4701, 2003.
- 61-Zac-Varghese S, Tan T and Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010, 10(55), 543-552.
- 62-Kulkosky PJ. Bombesin and ceruletide-induced grooming and inhibition of ingestion in the rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1988, 525, 201-218.
- 63-Lieverse RJ, Jansen JB, van de ZA, Samson L, Masclee AA, Rovati LC et al. Bombesin reduces food intake in lean man by a cholecystinin-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993, 76(6), 1495-1498.
- 64-Gaetani S, Fu J, Cassano T, Dipasquale P, Romano A, Righetti L et al. The fat-induced satiety factor oleylethanolamide suppresses feeding through central release of oxytocin. *J Neurosci*. 2010, 30(24), 8096-8101.
- 65-Beasley JM, Ange BA, Anderson CA, Miller Iii ER, Holbrook JT et al. Characteristics associated with fasting appetite hormones (obestatin, ghrelin, and leptin). *Obesity (Silver Spring)*. 2009, 17(2), 349-354.