

BÖLÜM 7

OREKSİJENİK VE ANOREKSİJENİK PEPTİTLERİN AÇLIK-TOKLUK MEKANİZMASINA ETKİSİ

Nazlıcan İĞCİ¹
B. Nurten AKKEÇECİ²

GİRİŞ

Açlık, kişinin besin alma ihtiyacı duyması iken; tokluk besin alımının sonlandırılmasıdır. ¹ İştah, besin alımında bireyin davranışlarını düzenler ve hem merkezi hem de periferik sinyaller tarafından düzenlenir. Beyin biyokimyasal sinyalleri düzenleyerek yeme davranışını koordine etmektedir. ² Hipotalamus ve beyin sapı özellikle enerji homeostazında rol oynar. Hipotalamik çekirdeklerden ventromediyal çekirdek tokluk merkezi olarak, lateral hipotalamik çekirdek ise açlık merkezi olarak işlev gösterir. Bununla birlikte enerji homeostazında rol oynayan diğer spesifik çekirdeklerin çeşitli nöropeptitleri kullanarak nöronal devreleri düzenlediği düşünülmektedir. Özellikle hipotalamusun arkuat çekirdeğinin iştahı düzenlemede çok önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. ³ Sindirim sistemi hormonları da dahil olmak üzere dolaşımdaki birçok sinyal, arkuat çekirdekte bulunan nöronların aktivitesini etkiler. Arkuat çekirdek besin alımı üzerine zıt etkili olan iki nöron popülasyonunu içerir. ⁴ Bu nöron popülasyonları: agouti ilişkili peptit (AgRP)/nöropeptit Y (NPY) nöronları ve pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarıdır. Oreksijenik etki (besin alımını uyarıcı) gösteren AgRP/NPY nöronları, AgRP ve NPY eksprese ederken; anoreksijenik etki (besin alımını durduran) gösteren POMC nöronları, alfa-melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) ve kokain amfetamin ilişkili transkripti (CART) eksprese eder. ^{1,5,6} Bu nöronal devrelerin aktiviteleri arasındaki denge, vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir.⁴

Gastrointestinal sistem hormonları ve yağ dokudan salınan hormonlar da gıda alımı ve enerji homeostazında rol oynarlar. Bu hormonlar etkilerini hem vagus siniri yoluyla hem de beynin enerji homeostazının kontrolünde yer alan alanlar üzerinde doğrudan etki ederek gösterirler. ⁶ Gastrointestinal sistem hormonları,

¹ Arş. Gör., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji AD, nazlicanigci@gmail.com

² Doç. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji AD., seringec@hotmail.com

kısa süreli açlık ve tokluk hissine katkıda bulunur. ⁷ Bu peptitlerin birçoğu, hipotalamik oreksijenik sinyali azaltıp; anoreksijenik sinyali artırarak besin alımını azaltırlar. Ayrıca bu peptitler midenin doyumluk hissine ve öğünler arasındaki tokluk hissini uzamasına katkıda bulunur. Kolesistokinin, peptit tirozin tirozin (PYY), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve oksintomodulin (OXM) gibi bağırsak peptitlerinin aracılık ettiği merkezi sinir sistemi etkileri besin alımının kontrolünü sağlar. ⁶

Özetle besin alımını düzenleyen peptitler, besin alımı üzerindeki etkisine göre oreksijenik ve anoreksijenik peptitler olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Tablo 1’de son yıllarda iştah üzerine etkileri araştırılan bazı peptitler listelenmiştir.

Oreksijenik Peptitler	Anoreksijenik Peptitler
Ghrelin	Leptin
Nöropeptit Y (NPY)	İnsülin
Agouti ilişkili peptit (AgRP)	Glukagon benzeri peptit-1 (GLP1)
Melanin konsantre edici hormon (MCH)	Kolesistokinin (CCK)
Oreksin (Hipokretin)	Kokain amfetamin ilişkili transkript (CART)
Galanin	Alfa-melanosit uyarıcı hormon (α -MSH)
Opioidler	Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)
Serebellin 1	Peptit tirozin tirozin (PYY)
	Pankreatit polipeptit (PP)
	Nesfatin-1
	Amilin
	Oksintomodulin
	Bombesin
	Obestatin

Bu çalışmada oreksijenik ve anoreksijenik peptitlerin açlık-tokluk mekanizmasına etkisi incelenmiştir.

OREKSİJENİK PEPTİTLER

Ghrelin

Ghrelin başlıca midenin oksintik hücrelerinden salgılanan bir hormondur. ⁸ Ghrelin, büyüme hormonu sekretagog reseptörü için endojen bir ligand olarak keşfedilmiştir. ⁹ Bununla birlikte ghrelin, besin alımını ve vücut ağırlığını artırma etkisini büyüme hormonundan bağımsız gerçekleştirir. ¹⁰ Ghrelin, besin alımı-

nı, vücut ağırlığını, yağ dokuyu ve glikoz metabolizmasını düzenler. Ghrelinin oreksijenik nöronların aktivasyonu yoluyla sistemik metabolizmayı düzenlediği bulunmuştur. ¹¹ Daha sonra, ghrelinin çok sayıda merkezi ve periferik etkileri keşfedilmiştir. Ghrelinin bazı etkileri şunlardır: bağırsak hareketliliğini ve mide asidi salgılanmasını uyarır, uykuyu düzenler, iştahı ve besin alımını artırır, glikoz metabolizmasını düzenler (insülin sekresyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır), lipogenezi uyarır, inflamasyonu azaltır, stres ve anksiyeteyi modüle eder, kas atrofisine karşı koruma sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirir (kan basıncını düşürür, kardiyak outputu artırır). ^{12,13}

Ghreltin merkezi sinir sisteminde hipotalamik çekirdeklerde, dorsal vagal komplekste ve mezolimbik dopaminerjik sistem de dahil olmak üzere iştah ve enerji dengesinin düzenlenmesiyle ilgili alanlarda bulunur. Ayrıca ghreltin büyüme hormonu salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarmak için hem hipofize hem de hipotalamik devrelere etki eder. Ancak ghrelinin bu etkisi ve fizyolojik önemi hala tartışılmaktadır. Bu nedenle ghrelinin ana rolünün enerji homeostazı olduğu belirtilmiştir. ¹⁰ Ghreltin kemirgenlere ve insanlara uygulandığında iştahı ve besin alımını uyarır. ¹⁴ Transgenik ghreltin farelerde yapılan çalışmada beklenildiği gibi fareler hiperfaji davranışı ve glikoz intoleransı göstermiş, yüksek yağlı diyetle beslenme sonrasında ise bu farelerin hiperfaji eğilimi azalmıştır. Diyetteki yağların ghrelinin işlevleri üzerine etkisinin net olmadığı ve daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. ¹³ Gastrik vagal aferent yol blokajı yapılan farelerde ghreltin kaynaklı beslenme, büyüme hormonu sekresyonu, NPY ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon üreten nöronların aktivasyonu ortadan kalkmıştır. Bu durum gastrik vagal afferent yolun, ghrelinin açlık ve büyüme hormonu sekresyonu sinyallerini beyne ileten ana yol olduğunu göstermiştir. ¹⁵

Nöropeptit Y

Nöropeptit Y (NPY), hipotalamusun arkuat çekirdeğinde eksprese edilen 36 aminoasitli bir nörotransmitterdir. ¹⁶ Güçlü iştah uyarıcı etkisi nedeniyle NPY, en güçlü oreksijenik nöropeptit olarak kabul edilir. Ayrıca, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi, kemik homeostazı, uyku, stres ve anksiyete ile ilgili çeşitli düzenleyici döngülerde de yer alır. NPY; yüksek sekans homolojisi ve yapısal benzerliği nedeniyle PYY ve PP ile yakından ilişkilidir ve hepsi birlikte NPY ailesini oluşturur. İnsanlarda, NPY ailesi peptitleri dört Y reseptör alt tipi (Y1 R, Y2 R, Y4 R ve Y5 R) ile hücresele bilgilere aracılık eder. ¹⁷ NPY, nöronal hücre gövdelerinde, özellikle GABAerjik (gama aminobütirik asit) nöronlarda sentezlenir ve hızlı anterograd taşıma ile sinaptik sinir terminaline taşınır ve burada hem presinaptik hem de postsinaptik nörotransmisyon modülatörü olarak hareket edebilir. ¹⁸

NPY, hipotalamusta enerji ihtiyacı için merkezi sinir sistemine aracılık ederek besin alımında rol oynar ve oreksijenik etkiye sahiptir.¹⁹ NPY, Y1 ve Y5 reseptörleri aracılığıyla oreksijenik etki gösterir.²⁰ Y1, Y2 ve Y5 reseptörleri aracılığıyla, stresle indüklenen glukokortikoid ve hipofiz hormonlarının salgılanmasını sağlar. Y1 ve Y2 reseptörleri aracılığıyla büyüme hormonuna etki ederek açlık durumlarında önemli rol oynar. NPY ayrıca CRH salınımını etkileyerek amigdalada kaygı ve duygusal davranışı düzenler. Depresyon sırasında hipokampusta, beyin omurilik sıvısında ve amigdalada NPY ekspresyonu azalır. NPY, dopamin salgılayan amiloid- β kaynaklı depresyon benzeri davranışı ve travma sonrası stres bozukluğunu önler.¹⁹ Yetişkin beyninde nöral kök hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak, bir nöromodülatör olarak hareket eder, dopamin ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını etkiler ve böylece merkezi sinir sisteminin bazı kronik bozukluklarındaki patofizyolojik yolların temelini oluşturabilir.¹⁸

Agouti İlişkili Peptit

Agouti ilişkili peptit (AgRP)/NPY nöronları, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunan ve besin alımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan hücre popülasyonudur.²¹ Bu hücreler, kısmen leptin ve ghrelin gibi beslenmeyle düzenlenen hormon dalgalanmaları nedeniyle açlık sırasında aşamalı olarak aktive olur.²² AgRP/NPY nöronlarının akut aktivasyonu, yoğun yiyecek arama davranışına, beslenmeyi uyarmaya, enerji tüketiminin azalmasına ve yağ depolarının artmasına neden olurken; bu nöronların susturulması afajiye ve açlığa yol açar. Bu durum AgRP/NPY nöronlarının beslenme davranışını kontrol eden beyin bölgeleriyle etkileşimde olduğunu gösterir.²³

AgRP/NPY nöronları, AgRP, NPY ve GABA salgılar ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar. AgRP/NPY nöronları, POMC nöronları üzerinde doğrudan GABAerjik bir etkiye sahiptir.²⁴ Bu GABAerjik etki, AgRP'nin esas olarak melanokortin reseptörleri üzerinde antagonist bir etki yapması ve besin alımını etkilemesiyle gerçekleşir.²⁵ AgRP'nin oreksijenik etkisi nöronal melanokortin reseptörleri üzerine olan antagonist etkisinden kaynaklanır. Melanokortin sinyali, besin alımını azaltır ve enerji harcamasını artırır ancak melanokortin reseptörlerinin AgRP tarafından bloke edilmesi NPY'ye benzer şekilde besin alımını artırır ve enerji harcamasını azaltır.²⁰ Arkuat nükleustan AgRP salınımı leptin infüzyonuyla inhibe edilirken, leptin eksikliği olan ob/ob farelerde AgRP ekspresyonu artar.²⁵ Yakın zamanda insanlarda geç başlangıçlı obeziteye ilişkin AgRP geninde (c. 199G→A) bir polimorfizm tanımlanmıştır. Buna göre bu polimorfizm, G/G genotipi ve ortalama yaşı 53 olan popülasyonda obezite ve abdominal yağlanma

ile ilişkilendirilmiştir. ²⁶ AgRP/NPY nöronları paraventricüler çekirdeğe ve besin alımında rol oynayan diğer alanlara projeksiyon yaparak iştahı etkiler. ²⁷ AgRP/NPY nöronlarının açlığa etkisinin araştırıldığı bir çalışmada GABA nakavt, NPY nakavt ve AgRP nakavt fareler kullanılmıştır. GABA ve AgRP nakavt farelerde besin tüketimi ve besin arama ihtiyacının arttığı; ancak NPY nakavt farelerde besin alımının değişmediği bulunmuştur. Bu çalışmada AgRP/NPY nöronlarının salgıladığı NPY'nin sürekli açlık için önemli olduğu belirtilmiştir. ²²

Melanin Konsantre Edici Hormon

Melanin konsantre edici hormon (MCH), esas olarak lateral hipotalamus ve zona incerta'nın hücre gövdelerinde eksprese edilen siklik bir nöropeptittir. MCH'nin intraserebroventriküler uygulanması, sıçanlarda ve farelerde besin alımını teşvik eder. Farelerde MCH için hedeflenen genin bozulması, hipofaji ve artan metabolik hızın bir sonucu olarak zayıf bir fenotipe neden olurken, transgenik MCH fareler obez ve insüline dirençlidir. ²⁸ MCH, metabolizma düzenleyici işlevlerini G-proteine bağlı reseptör ailesine ait olan ve beyinde yaygın ekspresyonu olan MCH-1 reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir. Bununla birlikte, metabolizmanın düzenlenmesinde lateral hipotalamustaki MCH nöronlarından salınan MCH'nin rolü ve hedef bölgeleri kısmen tanımlanmıştır. ²⁹ MCH'yi hipotalamik çekirdeklerde enjekte ederek besin alımına etkisini araştıran deneysel bir çalışmada, arkuat çekirdeğe MCH enjeksiyonu sonucu yaklaşık 1 saat, paraventricüler ve dorsomedial çekirdeğe MCH enjeksiyonu sonucu ise yaklaşık 4 saat besin alımı artışı gerçekleşmiştir. Aynı zamanda arkuat ve paraventricüler çekirdeğe MCH enjeksiyonu oreksijenik peptitlerden NPY ve AgRP'nin salınımını arttırmış, anoreksijenik peptitlerden α -MSH ve CART salınımını ise azaltmıştır. MCH'nin oreksijenik etkisinin hipotalamusun arkuat ve paraventricüler çekirdek devrelerinin düzenlenmesiyle gerçekleştiği belirtilmiştir. ³⁰

Oreksin (Hipokretin)

Oreksinler, lateral hipotalamik alanda eksprese edilen ancak birçok bölgeye projeksiyonu olan uyarıcı nöropeptitlerdir. Oreksinler, oreksin 1 ve oreksin 2 (OXR1 ve OXR2) olmak üzere iki ayrı reseptöre bağlanır. Bu iki reseptörün dağılımı farklılık gösterir. Oreksinler iştah açıcı nöropeptitlerdir ve oreksin içeren nöronlar arkuat çekirdekte NPY üreten nöronlara projeksiyon yapar. AgRP/NPY nöronları OXR1'i eksprese eder, ayrıca oreksinler AgRP/NPY nöronlarında sitozolik kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonunu arttırarak uyarıcı etki gösterirler. ⁴ Oreksinler enerji alımına ve epinefrin, norepinefrin ve kortizol seviyelerinin yükselmesine neden olur. Daha yüksek endojen oreksin sinyali, metabolik bozukluklarla eşzamanlı olarak obezite, aritmi ve arter basıncının yükselmesine neden olur. ³¹

Galanin

Galanin birçok memeli türünde merkezi ve periferik sistemde yaygın bir dağılıma sahiptir. Galanin beynin çeşitli bölgelerinde GABA, noradrenalin, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve NPY ile birlikte bulunur.³² Sıçanların paraventriküler nükleusuna galanin enjekte edilen bir çalışmada enjeksiyondan 1, 2 ve 24 saat sonra besin alımı ölçülmüş ve galaninin 1 saatlik toplam besin alımını önemli ölçüde arttırdığı ancak enjeksiyondan 2 ve 24 saat sonra ise etkisinin olmadığı bulunmuştur. Paraventriküler galanin uygulamasından sonra noradrenalin seviyesinde önemli bir artış görülmüş ve galaninin sempatik çıkışı arttırdığı belirtilmiştir.³³

Galanin peptit ailesinin ikinci bir üyesi olan galanin benzeri peptit (GALP), başlangıçta domuz hipotalamusunda ve gastrointestinal yolda bulunan galanin reseptörleri için endojen bir ligand olarak keşfedilen 60 amino asitli bir peptittir. GALP'in çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda, özellikle vücut homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.³² GALP hipotalamik arkuat çekirdekte eksprese edilir. GALP içeren nöronlar, leptin reseptörlerini eksprese eder. Ayrıca aynı nöronlarda GALP ve α -MSH immüreaktivitesi saptanmıştır. Bu durum GALP ve α -MSH'nin beslenme davranışlarının düzenlenmesinde birlikte rol alabileceğini göstermiştir.³⁴

Opioidler

Hipotalamik opioid sistemin beslenme davranışı üzerindeki rolü henüz araştırma aşamasındadır.³⁵ Opioid reseptörlerinden mü (μ) opioid reseptörünün besin alımını arttırdığı düşünülmektedir.³⁶ Ancak bu reseptör ailesinin beslenme üzerindeki net rolü henüz bilinmemektedir.³⁵

Serebellin 1

Serebellin 1 hipotalamusta yüksek oranda eksprese edilir. İntraserebroventriküler uygulanması sonucu besin alımı ve NPY salınımı artmış, plazma tiroit uyarıcı hormon (TSH) seviyesi ise azalmıştır. Aç bırakılan hayvanlarda hipotalamik ventromediyal çekirdekte serebellin 1 ekspresyonu artar. Serebellin 1'in etkilerini NPY aracılığıyla gösteren oreksijenik bir peptit olduğu düşünülmektedir.³⁷

ANOREKSİJENİK PEPTİTLER

Leptin

Leptin, iştahı bastıran ve enerji harcamasını düzenleyen 167 aminoasitli bir adipokindir.⁴ Toplam leptin konsantrasyonu, toplam vücut yağ kütlesi ile doğru orantılıdır. Leptinin reseptörü ile etkileşimi enerji homeostazının en önemli düzenleyicisi olan janus kinaz-sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri

3 (JAK-STAT3) sinyal iletim yolunu aktive eder. Leptin ayrıca enerji homeostazında önemli olan fosfatidilinositol 3-kinazı (PI3K), yağ asidi sentezinde rol oynayan mitojenle aktive olan protein kinazları, pankreas hücre fonksiyonları ve insülin salgılanmasının potansiyel ortak yolu olan adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinazı ve intestinal hücre proliferasyonunu uyaran rapamisin yollarını da aktive eder. Leptin adipositlerden salgılandıktan sonra serbest ve proteine bağlı olarak kanda taşınır. Leptin, yağda depolanan toplam vücut enerjisinin ve enerji alımındaki akut değişikliklerin belirteci olarak hareket eder. Leptin, kolaylaştırılmış difüzyonla kan-beyin bariyerinden hipotalamusa geçer ve burada reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. ³⁸ Leptin lateral hipotalamus ve hipotalamik supraoptik, paraventriküler, periventriküler ve arkuat çekirdekler üzerinde etkilidir. ³⁹ Bu çekirdeklerde POMC ve CART gibi anoreksijenik peptidleri sentezleyen nöronları aktive eden karmaşık bir devre ile etkileşime girer. ^{40, 41} Aynı zamanda AGRP ve NPY eksprese eden oreksijenik nöronların aktivitesini de baskılar. Leptinin hipotalamustaki etkisi, aynı zamanda önemli bir oreksijenik hormon olan ghrelinin etkisini de dengeler. Hipotalamusa ek olarak leptin, beyin ödül sisteminin bir parçası olan mezolimbik dopamin sistemine de etki eder. ³⁸ Leptine duyarlı hipoleptinemik hastalarda yapılan bir çalışmada, kısa süreli metreleptin (sentetik leptin analogu) uygulamasının besine olan ilgiyi artırdığı, uzun süreli tedavinin ise besine olan ilgiyi ve beslenme sonrası hedonik yanıtı azalttığı gösterilmiştir. ⁴²

İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacık hücrelerinde üretilen 51 aminoasitten oluşan bir hormondur. ^{1,4} İnsülin enjeksiyonu sonucu besin alımında doza bağlı baskılanma olur ve anoreksijenik etki gösterir. ⁴ İnsülin ve leptin reseptörleri arkuat çekirdekte AgRP/NPY ve POMC nöronlarında yoğunlaşmıştır. ⁴³ Mevcut kanıtlar bu iki hormonun AgRP/NPY nöronlarını inhibe ederken, POMC nöronlarını stimüle ettiğini göstermektedir. İnsülin ve leptin, enerji dengesinin anabolik ve katabolik nöronal devrelerine etki eder. Bu nedenle kaybedilen kilonun kolay geri kazanılmasının, vücut yağ kütlelerinin azalmasına eşlik eden düşük insülin ve leptin seviyelerinde POMC nöronlarının inhibisyonundan ve AgRP/NPY nöronlarının aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. ²⁰

Leptin ve insülinin, AgRP/NPY ve POMC nöronlarındaki PI3K aktivitesine etkisi araştırılmış ve her iki hormonun da POMC nöronlarındaki PI3K aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Ancak insülin ve leptinin, AgRP/NPY nöronlarındaki PI3K aktivitesine etkisinin zıt olduğu, yani leptinin AgRP/NPY nöronlarında PI3K aktivitesini inhibe ettiği, insülinin ise uyardığı gösterilmiştir. Bu durum

leptin ve insülinin etkisinin anoreksijenik nöronlar tarafından değil, oreksijenik nöronlar tarafından düzenlendiği yeni bir hipotalamik devre olduğu görüşünü desteklemektedir.⁴³

Güncel bulgular, beyindeki insülin etkisinin arttırılmasının periferik metabolizmayı düzenlediğini, tüm vücudun insülin duyarlılığını arttırdığını ve endojen glikoz üretimini baskıladığını göstermektedir. Ayrıca, beyindeki insülin etkisi, lezzetli yiyecek ipuçlarının belirginliğini azaltarak ve bilişsel kontrolü arttırarak besin alımını azaltır. Mezokortikolimbik devre de insüline yanıt olarak hassas bir şekilde ayarlanır. Bu mekanizmalar obeziteye sahip kişilerde bozulur ve bu da tip 2 diyabet ve ilişkili hastalıkların gelişme riskini artırabilir.⁴⁴

Glukagon Benzeri Peptit-1

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), ince ve kalın bağırsaktaki L hücrelerinden ve kaudal beyin sapının nükleus traktus solitarius (NTS) nöronlarından salgılanan bir peptittir. GLP-1'in etkilerine dayanarak, uzun etkili GLP-1 analogları günümüzde tip 2 diyabet için farmakolojik bir tedavi olarak kullanılmaktadır. GLP-1'in hem klinik hem de hayvan modeli çalışmalarında besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. GLP-1 aracılı vagal aktivasyon, vagal-NTS glutamaterjik sinyalleme yoluyla ve ayrıca vago-vagal refleks aracılı insülin salınımı yoluyla besin alımını azaltır.⁴⁵ Hipotalamus yüksek konsantrasyonda GLP-1 immünoreaktivitesi gösterir ve özellikle paraventriküler nükleus, GLP-1 için yoğun bağlanma bölgeleri içerir. GLP-1 paraventriküler nükleusa enjekte edildiğinde 1 saat boyunca hayvanların gıda alımı baskılanmıştır.^{46,47} Bu durum GLP-1'in anoreksijenik etkisine paraventriküler nükleusun aracılık ettiğini ve buradaki hücrelerle etkileşimi sonucu beslenmeyi baskıladığını düşündürmüştür.⁴⁶

Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK), tokluk durumunda duodenal ve jejunal mukozadadan salgılanır. CCK'nin bağlandığı iki reseptör vardır. Bunlardan CCK-1 (veya CCK-A) reseptörü gastrointestinal sistemde lokalize iken, CCK-2 (veya CCK-B) reseptörü merkezi sinir sisteminde lokalizedir.⁴⁸ Uzun yıllardır yapılan çalışmalar, ince bağırsaktan salınan CCK'nin doğrudan NTS içinde sonlanan vagal afferent nöronlar üzerinde etki ettiği ve sindirim davranışını kontrol eden yolları etkinleştirdiği fikrini desteklemektedir. CCK'nin intraperitoneal uygulanması hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki nöronları uyarır. CCK tarafından aktive edilen paraventriküler çekirdek nöronları, CART ve rapamisini eksprese eder.⁴⁹ 30 yıl kadar önce yapılan bir çalışmada intraperitoneal olarak uygulanan CCK'nin alınan besin miktarını doza bağlı olarak azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰ CCK gibi anoreksijenik

peptitlerin, leptin ve insülinin değişiminden etkilendiği düşünülmektedir. Buna göre kilo kaybeden bir kişinin azalan leptin ve insülin sinyalleri, bireyi CCK'ye daha az duyarlı hale getirecek ve birey yemek yeme eğiliminde olacaktır. Kilo alan bireyde ise durum tersi olacaktır.⁴⁸

Kokain Amfetamin İlişkili Transkript

Kokain amfetamin ilişkili transkript (CART), 1995 yılında sıçan striatumunda keşfedilmiş, ancak daha sonra hipotalamusta yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur. Beyindeki CART peptidinin yaygın dağılımı, bu peptidin işlevinin anlaşılmasını zorlaştırmıştır.⁵¹ CART peptidi hipotalamusun paraventricüler, periventricüler, dorsomedial, perifornikal, lateral ve arkuat çekirdeklerinde lokalizedir. Açlık ve diyabette hipotalamusun CART mRNA ekspresyonu azalır.⁵² CART nöronları yüksek oranda arkuat nükleustaki POMC nöronları ile birlikte dir.² Düzenli bir diyet veya yüksek yağlı bir diyetle beslendiğinde Wistar farelerine kıyasla CART nakavt farelerde artan vücut ağırlığı; CART'ın anorektik etkisini desteklemektedir.⁵³ CART'ın anorektik etkisini incelemek üzere 6 saat aç bırakılan hayvanların üçüncü ve dördüncü ventriküllerine CART enjekte edildiğinde besin alımı azalmıştır. CART'ın ana hipofajik etkisinin arka beyin bölgesinden kaynaklandığı belirtilmiştir.⁵⁴

Alfa-Melanosit Uyarıcı Hormon

Merkezi sinir sisteminde POMC ve melanokortin peptitlerinin keşfi, beyindeki melanokortinlerin biyolojik etkilerini anlamayı kolaylaştırmıştır. Hipotalamusta bulunan pro-opiomelanokortin geninin bir ürünü olan alfa-melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), potansiyel anorektik bir peptit ve AgRP'nin endojen antagonistidir. 1994'te saç folikülünde üretilen 132 amino asitli bir protein olan AgRP'nin, yüksek afiniteli bir melanokortin 1 reseptörü (MC1R) ligandı olduğu, rekabetçi bir şekilde α -MSH bağlanmasını bloke ettiği ve cAMP üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. AgRP'nin ayrıca MC4R'nin yüksek afiniteli bir α -MSH antagonisti olduğu bulunmuştur.⁵⁵ 1997'de embriyonik kök hücrelerde MC4R genini hedefleyerek, MC4R nakavt fareleri yapılmış ve bu hayvanlarda obezite, hiperfaji, hiperinsülinemi ve hiperglisemi gelişmiştir. Bu durum vücut ağırlığı regülasyonunda AgRP'nin obeziteyi indüklemesinin, MC4R üzerindeki antagonist etki ile gerçekleştiğini ortaya koymuştur.⁵⁶

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipofiz kaynaklı adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunun ana fizyolojik düzenleyicisi olarak bilinen 41 aminoasitli bir nörohormondur.⁴ CRH, paraventricüler nükleusta yüksek oranda

eksprese edilir. CRH'nin merkezi enjeksiyonu hayvanlarda besin alımını inhibe eder ve vücut ağırlığını azaltır. CRH'nin periferik enjeksiyonu bireyin enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu artırır. ² Leptin infüzyonu CRH ekspresyonunu uyarır, ayrıca CRH antagonisti ile tedavi leptinin besin alımını azaltıcı etkisini hafifletir. ⁵⁷

Peptit Tirozin Tirozin

Peptit tirozin tirozin (PYY), NPY ve pankreatik polipeptit (PP) gibi PP-fold protein ailesine aittir. Bu peptitler 36 aminoasit uzunluğundadır. PYY endojen olarak PYY1-36 ve PYY3-36 formlarında bulunur. ⁶ PYY seviyesi ince bağırsak boyunca artarak ilerler, kolon ve rektumdaki hücrelerde en yüksek seviyeye ulaşır. PYY konsantrasyonu açlıkta düşüktür ancak beslenmeye yanıt olarak gastrointestinal yolda endokrin hücrelerden sekrete olur ve toklukta birkaç saat yüksek kalır. ⁵⁸ PYY'nin Y1 ve Y2 olmak üzere iki reseptörü vardır ve NTS, arkuat ve paraventriküler çekirdekler, korteks ve olfaktör tüberkülu gibi beynin birçok bölgesinde bu reseptörler tespit edilmiştir. ^{59,60} PYY3-36'nın periferik uygulamasının POMC nöronlarını aktive ettiği, NPY ekspresyonunu ve salınımını ise azalttığı bildirilmiştir. ⁶ PYY3-36 intravenöz olarak deney hayvanlarına uygulandığında, doza bağlı olarak besin alımını azaltmış, öğün miktarını küçültmüş, tokluğu arttırmış, gastrik boşalmayı inhibe etmesinden bağımsız olarak gıda alımını inhibe etmiştir. ⁶¹ PYY'nin, leptin ile birlikte hipotalamusa etki ederek besin alımını azalttığı belirtilmiştir. Obez bireylerde leptine karşı bir direnç vardır ve leptin gibi PYY'nin de anorektik etkisine karşı bir direnç olup olmadığı araştırılmıştır. PYY infüzyonundan 2 saat sonra leptin direnci olan obez bireylerin kalori alımı %30, zayıf bireylerin ise kalori alımı %31 azalmış, ayrıca her iki grupta 24 saatlik kalori alımında da azalma olmuştur. PYY infüzyonu sonrası, plazma ghrelin seviyesi azalmıştır. Obez bireylerin açlık ve tokluk PYY seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Buna göre obez bireylerin PYY'nin anorektik etkisine karşı dirençli olmadığı bulunmuş, PYY eksikliğinin obezitenin patogeneze katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. ⁶²

Pankreatik Polipeptit

Pankreatik polipeptit (PP), pankreatik adacık hücrelerinden salınan, PP-fold protein ailesine ait olan 36 aminoasitli bir peptittir. Dolaşımdaki seviyesi yemekten sonra yükselir ve toklukta 6 saat kadar yüksek kalır. ⁶³ PP, Y reseptör ailesinin tüm üyelerine bağlanır ancak en çok afiniteyi Y4 reseptörüne gösterir. Y4 reseptörü özellikle beyin sapının iştah düzenleyici alanlarında ve arkuat çekirdekte mevcuttur. ⁶ İntraperitoneal olarak PP verilen farelerde gıda alımı azalmış, mide boşalma hızı azalmış ve enerji harcaması artmıştır. PP'nin besin alımını inhibe edici etkisi, oreksijenik peptitleri (ghrelin, NPY ve oreksin) azaltması ile birlikte ano-

reksijenik peptitleri arttırması ayrıca vagovagal refleks ve vagoempatik refleks arkının aktivitesini arttırması ile sağlanır. Aynı zamanda PP'nin obez farelerde vücut ağırlığındaki artışı azalttığı, insülin direnci ve hiperlipidemiye iyileştirdiği belirtilmiştir. ⁶⁴

Nesfatin-1

82 aminoasitten oluşan nesfatin-1 ilk olarak 2006 yılında protein öncüsü olan nükleobindin 2'den (NUCB2) eksprese edilmiştir. ⁶⁵ NUCB2'nin hipotalamustan salgılanmasının yanı sıra, pankreas beta (β) hücreleri gibi endokrin hücrelerden, bağırsak ve mide mukozasından da salınır. Ayrıca kas ve yağ gibi periferik dokularda da bulunur. ⁶⁶ NUCB2 öncüsünden türetilen nesfatin-1'in plazma seviyesi açlıkta azalır ve beslenmeden sonra artar, bu durum nesfatin-1'in tokluk regülasyonunda ve enerji homeostazında rol oynadığını göstermektedir. ⁶⁷ Nesfatin-1'in, hipotalamusa intraserebroventriküler uygulanması anoreksijenik etki gösterir. ⁶⁸ Nesfatin-1'in indüklediği merkezi anoreksijenik etki, hipotalamusta leptin salınımından bağımsız olarak melanokortin 3 ve 4 reseptörüne bağlı bir mekanizma yardımıyla sağlanmaktadır. ⁶⁹ Nesfatin-1 immünoreaktivitesi, hipotalamusun oksitosin, vazopressin, melanin konsantr edici hormon, CRH, POMC ve somatostatin üreten nöronlarında ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin hem magnosellüler hem de parvosellüler nöronlarında tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, nesfatin-1'in iştah kontrolüne ek olarak diğer hipotalamik aracılı işlevleri de etkileyebileceğini düşündürmektedir. ⁷⁰ Ek olarak nesfatin-1'in, üçüncü serebral ventriküle enjeksiyonundan sonra sıçanların periferik glikoz alımı ve insülin duyarlılığı iyileşmiş ve hepatik glikoz üretimi inhibe olmuştur. ⁷¹

Amilin

Amilin, adacık amiloid polipeptidi olarak da bilinen 37 aminoasitli bir peptittir. Besin alımına yanıt olarak pankreas β hücrelerinden insülin ile birlikte salınır ve anorektik etkiye sahiptir. ⁷² Amilinin hem merkezi hem de periferik mekanizmalar yoluyla mide boşalmasını yavaşlatarak besin alımını azalttığı düşünülmektedir. Anorektik etkisinin kısmen lateral hipotalamustaki oreksijenik nöropeptitlerin ekspresyonunun azalmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. ⁷³

Oksintomodulin

Oksintomodulin, besin alımıyla orantılı olarak gastrointestinal L hücrelerinden salınan 37 aminoasitli bir peptittir. ⁴ Anoreksijenik bir hormon olan oksintomodulin arkuat, paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerdeki nöronal aktivitenin azalmasına neden olur. Oksintomodulinin ve GLP-1'in etkisi karşılaştırıldığında GLP-1'in sadece paraventriküler çekirdekte sinyal azalmasına neden olduğu ve

ventromediyal hipotalamik çekirdekte ise sinyal artışına neden olduğu bulunmuştur. Bu durum oksintomodulinin ve GLP-1'in farklı hipotalamik yollarla hareket ettiğini göstermektedir.⁷⁴

Bombesin

Bombesin, yapı olarak gastrin salgılatıcı peptit ve nöromedin B'ye benzeyen bir tetradekapeptittir. Periferik ve merkezi bombesin enjeksiyonu besin alımını azaltır.^{4,75} Sağlıklı genç erkeklere yapılan periferik bombesin infüzyonu sonucunda besin alımının doza bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir.⁷⁶

Obestatin

Obestatin, preproghrelinin geni tarafından kodlanan, yakın zamanda tanımlanmış 23 aminoasitli bağırsak peptitidir. Ghrelin ile aynı öncülünden kaynaklanmasına rağmen, obestatin besin alımını baskılayarak anorektik bir etki gösterir.⁷⁷ Obestatinin fizyolojik etkilerini G proteine bağlı reseptör aktivasyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir.⁷⁸ Obestatinin intraserebroventriküler ve intraperitoneal uygulanmasından sonra farelerin besin alımı baskılanmış, vücut ağırlığı artışı azalmış ve mide boşalma hızı baskılanmıştır. Aynı zamanda obestatin jejunal aktiviteyi baskılamış ve ghrelinin uyarıcı etkisini inhibe etmiştir.⁷⁸

SONUÇ

İştah ve gıda alımını düzenleyen fizyolojik sistemler oldukça karmaşıktır ve son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Hipotalamus, beyin sapı ve beyin ödül merkezi enerji homeostazını düzenleyen nöropeptitler aracılığıyla sinyaller verir. İnsülin ve yağ dokudan sentezlenen hormonlar vücudun uzun süreli beslenme durumunu yansıtır ve bu sinyalleri etkiler. Sindirim sistemi hormonları ise açlık ve tokluk dengesini akut olarak modüle eder. Peptitler iştaha olan etkileri bakımından oreksijenik ve anoreksijenik olarak gruplandırılır ve bu peptitler beslenme davranışları üzerinde önemli roller oynarlar. Bu peptitlerin diğer etkileri hakkındaki çalışmalar halen devam etmektedir. Şu ana kadar üzerinde çalışmalar yapılmış çok sayıda peptit mevcuttur fakat henüz keşfedilmemiş ve kompleks süreçleri açıklayabilecek olan daha birçok peptit olduğu tahmin edilmektedir. Zaman içerisinde yapılacak olan çalışmalarla birlikte açlık-tokluk mekanizmasıyla ilgili henüz açıklanamayan birçok karmaşık süreç keşfedilecektir.

KAYNAKLAR

1. Hızlı H, Büyüksulu N. Yüksek yağlı diyetin açlık-tokluk metabolizmasında görevli hormonlar ve nöropeptitler üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;27:239-244.
2. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2008;18(2):158-168.
3. Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. The Journal of endocrinology. 2005;184(2):291-318.

4. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, et al. Peptides and food intake. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:58.
5. Parkinson JR, Dhillon WS, Small CJ, et al. PYY3-36 injection in mice produces an acute anorexiogenic effect followed by a delayed orexigenic effect not observed with other anorexiogenic gut hormones. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;294(4):E698-708.
6. Sam AH, Troke RC, Tan TM, et al. The role of the gut/brain axis in modulating food intake. *Neuropharmacology*. 2012;63(1):46-56.
7. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5717):1909-1914.
8. Guyton AC, Hall JE. (2017). *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji*. (13. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-660.
10. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2116-2130.
11. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Molecular metabolism*. 2015;4(6):437-460.
12. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiological reviews*. 2005;85(2):495-522.
13. Gardiner JV, Campbell D, Patterson M, et al. The hyperphagic effect of ghrelin is inhibited in mice by a diet high in fat. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2468-2476, 2476.e2461.
14. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(12):5992-5992.
15. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1120-1128.
16. Dhamad A, Zampiga M, Greene ES, et al. Neuropeptide Y and its receptors are expressed in chicken skeletal muscle and regulate mitochondrial function. *General and comparative endocrinology*. 2021;310:113798.
17. Hofmann S, Bellmann-Sickert K, Beck-Sickinger AG. Chemical modification of neuropeptide Y for human Y1 receptor targeting in health and disease. *Biological chemistry*. 2019;400(3):299-311.
18. Decressac M, Barker RA. Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair. *Experimental neurology*. 2012;238(2):265-272.
19. Shende P, Desai D. Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1237:37-47.
20. Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes*. 2005;54(5):1264-1276.
21. Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*. 2017;95(4):757-778.
22. Chen Y, Essner RA, Kosar S, et al. Sustained NPY signaling enables AgRP neurons to drive feeding. *eLife*. 2019;8.
23. Krashes MJ, Koda S, Ye C, et al. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(4):1424-1428.
24. Tong Q, Ye CP, Jones JE, et al. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nature neuroscience*. 2008;11(9):998-1000.
25. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science (New York, NY)*. 1997;278(5335):135-138.
26. Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, et al. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4198-4202.

27. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences.* 2006;361(1471):1187-1209.
28. Rossi M, Choi SJ, O'Shea D, et al. Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology.* 1997;138(1):351-355.
29. Jiang H, Brüning JC. Melanin-Concentrating Hormone-Dependent Control of Feeding: When Volume Matters. *Cell metabolism.* 2018;28(1):7-8.
30. Abbott CR, Kennedy AR, Wren AM, et al. Identification of Hypothalamic Nuclei Involved in the Orexigenic Effect of Melanin-Concentrating Hormone. *Endocrinology.* 2003;144(9):3943-3949.
31. Imperatore R, Palomba L, Cristino L. Role of Orexin-A in Hypertension and Obesity. *Current hypertension reports.* 2017;19(4):34.
32. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacology & therapeutics.* 2007;115(2):177-207.
33. Kyrkouli SE, Strubbe JH, Scheurink AJ. Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiology & behavior.* 2006;89(1):103-109.
34. Takenoya F, Funahashi H, Matsumoto H, et al. Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. *Neuroscience letters.* 2002;331(2):119-122.
35. Ikeda H, Ardianto C, Yonemochi N, et al. Inhibition of opioid systems in the hypothalamus as well as the mesolimbic area suppresses feeding behavior of mice. *Neuroscience.* 2015;311:9-21.
36. Giraudo SQ, Grace MK, Billington CJ, et al. Differential effects of neuropeptide Y and the mu-agonist DAMGO on 'palatability' vs. 'energy'. *Brain research.* 1999;834(1-2):160-163.
37. Gardiner JV, Beale KE, Roy D, et al. Cerebellin1 is a novel orexigenic peptide. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2010;12(10):883-890.
38. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2016;45(3):633-645.
39. Håkansson ML, Brown H, Ghilardi N, et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 1998;18(1):559-572.
40. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, et al. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature.* 1997;390(6658):349.
41. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998;393(6680):72-76.
42. Farr OM, Fiorenza C, Papageorgiou P, et al. Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin-sensitive subjects without altering brain structure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2014;99(12):E2529-2538.
43. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, et al. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *The Journal of clinical investigation.* 2005;115(4):951-958.
44. Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, et al. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2020;8(6):524-534.
45. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2016;310(10):R885-895.
46. McMahon LR, Wellman PJ. Decreased intake of a liquid diet in nonfood-deprived rats following intra-PVN injections of GLP-1 (7-36) amide. *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* 1997;58(3):673-677.
47. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379(6560):69-72.
48. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology.* 2005;128(1):175-191.

49. Dockray GJ. Cholecystokinin. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2012;19(1):8-12.
50. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. Journal of comparative and physiological psychology. 1973;84(3):488-495.
51. Ahmadian-Moghadam H, Sadat-Shirazi MS, Zarrindast MR. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART): A multifaceted neuropeptide. Peptides. 2018;110:56-77.
52. Li HY, Hwang HW, Hu YH. Functional characterizations of cocaine- and amphetamine-regulated transcript mRNA expression in rat hypothalamus. Neuroscience letters. 2002;323(3):203-206.
53. Moffett M, Stanek L, Harley J, et al. Studies of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) knockout mice. Peptides. 2006;27(8):2037-2045.
54. Aja S, Sahandy S, Ladenheim EE, et al. Intracerebroventricular CART peptide reduces food intake and alters motor behavior at a hindbrain site. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2001;281(6):R1862-1867.
55. Anderson EJ, Çakir I, Carrington SJ, et al. 60 YEARS OF POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by α -MSH. Journal of molecular endocrinology. 2016;56(4):T157-174.
56. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. Cell. 1997;88(1):131-141.
57. Masaki T, Yoshimichi G, Chiba S, et al. Corticotropin-releasing hormone-mediated pathway of leptin to regulate feeding, adiposity, and uncoupling protein expression in mice. Endocrinology. 2003;144(8):3547-3554.
58. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. Gastroenterology. 1985;89(5):1070-1077.
59. Dumont Y, Fournier A, St-Pierre S, et al. Autoradiographic distribution of [125I]Leu31,Pro34] PYY and [125I]PYY3-36 binding sites in the rat brain evaluated with two newly developed Y1 and Y2 receptor radioligands. Synapse (New York, NY). 1996;22(2):139-158.
60. Gehlert DR, Gackenheim SL. Differential distribution of neuropeptide Y Y1 and Y2 receptors in rat and guinea-pig brains. Neuroscience. 1997;76(1):215-224.
61. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Intravenous infusion of peptide YY(3-36) potently inhibits food intake in rats. Endocrinology. 2005;146(2):879-888.
62. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. The New England journal of medicine. 2003;349(10):941-948.
63. Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, et al. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. Gut. 1976;17(12):940-944.
64. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. Gastroenterology. 2003;124(5):1325-1336.
65. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature. 2006;443(7112):709-712.
66. Khalili S, Shekari Khaniani M, Afkhami F, et al. NUCB2/Nesfatin-1: A Potent Meal Regulatory Hormone and its Role in Diabetes. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2017;18(2):105-109.
67. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. Endocrinology. 2008;149(3):1295-1301.
68. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. The Eurasian journal of medicine. 2019;51(3):280-284.
69. Algül S, Özçelik O. A new promising peptide for obesity treatment: Nesfatin-1. Firat University Medical Journal of Health Sciences. 2012;26:143-148.
70. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. Neuroscience. 2008;156(3):563-579.
71. Yang M, Zhang Z, Wang C, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. Diabetes. 2012;61(8):1959-1968.

72. Bhavsar S, Watkins J, Young A. Synergy between amylin and cholecystokinin for inhibition of food intake in mice. *Physiology & behavior*. 1998;64(4):557-561.
73. Lutz TA. Pancreatic amylin as a centrally acting satiating hormone. *Current drug targets*. 2005;6(2):181-189.
74. Chaudhri OB, Parkinson JR, Kuo YT, et al. Differential hypothalamic neuronal activation following peripheral injection of GLP-1 and oxyntomodulin in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;350(2):298-306.
75. Gibbs J, Fauser DJ, Rowe EA, et al. Bombesin suppresses feeding in rats. *Nature*. 1979;282(5735):208-210.
76. Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AA, et al. Bombesin reduces food intake after a preload in man by a cholecystokinin-independent mechanism. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1993;85(3):277-280.
77. Van Dijck A, Van Dam D, Vergote V, et al. Central administration of obestatin fails to show inhibitory effects on food and water intake in mice. *Regulatory peptides*. 2009;156(1-3):77-82.
78. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science (New York, NY)*. 2005;310(5750):996-999.