

Bölüm 8

ENERJİ HOMEOSTAZINI DÜZENLEYEN PEPTİTLERİN DİYABETTEKİ ROLLERİ

Rumeysa KURŞUN¹
Burak YAZGAN²

GİRİŞ

Dünyada prevalansı giderek artan diyabet pankreas beta hücrelerinden yetersiz insülin sekresyonu, hedef dokularda insüline karşı duyarsızlık veya her iki durumdan da kaynaklanabilen kronik bir hiperglisemi durumudur (1). Sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenmeye bağlı kilo alımıyla sıklığı giderek artan, bireylerin yaşam kalitesini ve süresini ciddi düzeyde etkileyen metabolik bir hastalıktır (2). Diyabet ve altında yatan patolojiler sinir sistemi, göz, kalp ve damar, iskelet kası ve böbrek gibi birçok farklı organ ve dokuda kronik hasara, disfonksiyona ve hatta yetmezliğe sebep olmaktadır (3).

Bir organizmanın hayatta kalabilmesi metabolik dengenin sürdürülebilme yeteneğine bağlıdır (4). Enerji dengesinin düzenlenmesinde hipotalamus, gastrointestinal sistem (GIS), iskelet kasları, karaciğer ve yağ dokusu oldukça aktiftir. Enerji dengesinin sürekliliği, birbirleriyle etkileşen dinamik ve karmaşık bir süreçle sağlanmaktadır (5). GIS, yağ dokusu ve santral sinir sisteminden (SSS) salgılanan peptitler iştah ve enerji harcanmasını kontrol etmektedir. Enerji dengesi açlık durumunda uyarılan oreksijenik (iştah arttırıcı) peptitler ve öğünü takiben endokrin sinyaller tarafından uyarılan anaoreksijenik (iştah azaltıcı) peptitlerle sağlanmaktadır (6).

Modern zamanın getirdiği kolaylıklar ve buna bağlı olarak giderek artan hareketsiz yaşam tarzı enerji dengesinin sağlanmasını güçleştirmektedir. Bu dengesizlikler kontrol edilemediği takdirde başta obezite ve diyabet olmak üzere metabolik hastalıklara yol açabilmektedir (2). Obezite ve diyabet tedavisinde peptit bazlı yaklaşımlar hızla büyüyen bir ilgi alanı oluşturmakta ve ilgili düzenleyici hormon reseptörlerinin ikili üçlü modülasyonu etrafında dönmektedir (7).

¹ Diyetisyen, Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp AD, kursunrumeysa@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, burak_yazgan@yahoo.com

DİYABETİN TANI KRİTERLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Diyabet beraberinde bazı ciddi sağlık sorunlarını da getirebilmektedir. Diyabet sonucu oluşabilecek bu sağlık sorunlarından korunmak için erken teşhis oldukça önemlidir. Düzenli olarak kan değerlerinin kontrol edilmesi diyabetin erken teşhisi ve tedavisine başlanması yönünden çok kritik bir yere sahiptir. Prediyabet, ilerleyen zamanlarda diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Prediyabet ve diyabetin teşhisi için tanı kriterleri geliştirilmiştir (3,8). Tablo 1’de prediyabet tanı kriterleri, Tablo 2’de diyabet tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Prediyabet tanı kriterleri (8)

	Açlık Plazma Glukozu (APG) (mg/dl)	Tokluk Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat Plazma Glukozu (PG) (mg/dl)
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı		140-199
HbA1c		%5,7 – 6,4

Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri (9)

APG	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl
75 gramlık OGTT’de 2. saat PG	≥ 200 mg/dl
Hemoglobin A1c (HbA1c)	≥ %6,5

Diyabetin sınıflandırılması tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Yaş, beden kitle indeksi (BKİ), ketoasidoz ve diğer semptomlara dayalı klinik sınıflandırmaya ek olarak diyabet tipinin belirlenmesi, tedavi seçimi ve komplikasyon gelişimi de dahil olmak üzere uzun vadeli prognoz üzerinde etkileri olduğu için gereklidir (10). Amerikan Diyabet Derneği’ne (ADA) göre klinik diyabet, esas olarak otoimmün pankreatik beta hücre yıkımının neden olduğu ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize edilen tip 1 diyabet, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterize tip 2 diyabet, diğer spesifik diyabet türleri (tanımlanabilir klinik durumlar veya sendromlarla ilişkili) ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört genel alt sınıfa ayrılmaktadır (11). Bu sınıflandırma günümüzde de en çok kabul edilen sınıflandırmadır (8). Tablo 3’te klasik diyabet sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 3. Diyabet sınıflandırması (11)	
Tip 1 Diyabet	-İnsüline bağımlı diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak bilinmektedir (esas olarak β hücre yıkımı nedeniyle, mutlak insülin eksikliğine yol açar). -Bağımsızlık aracı -İdiyopatik
Tip 2 Diyabet	-İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak bilinmektedir (göreceli insülin eksikliği ile baskın olarak insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte baskın olarak salgı kusuruna kadar değişebilir).
Diğer spesifik tipler	- β hücre fonksiyonunun genetik kusurları (örnek olarak; gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti tip 1 ila 9, mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonları) -İnsülin etkisindeki genetik kusurlar (örnek olarak A tipi insülin direnci, leprekonizm, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet) -Ekzokrin pankreas hastalığı (örnek olarak pankreatit, travma, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatoz, fibrokalkülöz pankreatopati) -Endokrinopatiler (örnek olarak akromegali, Cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromositoma, glukagonoma, somatostatinoma, aldosteronoma) -İlaç veya kimyasal kaynaklı (örnek olarak vacor, pentamidin, nikotinic asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, β -adrenerjik agonistler, tiazidler, fenitoin, interferon- α) -Enfeksiyonlar (örnek olarak konjenital kızamıkçık, sitomegalovirüs) -Bağımsızlık aracı diyabetin yaygın olmayan formları (örnek olarak sert insan sendromu, anti-insülin reseptör antikoları) -Diğer genetik sendromlar (örnek olarak Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington hastalığı, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu)
Gestasyonel Diyabet	-Gebelik sırasında gelişen diyabet olarak bilinmektedir. -Genellikle bozukluğun başlangıcı gebeliğin üçüncü trimesterinde olmaktadır.

ENERJİ HOMEOSTAZI

Bir organizmanın hayatta kalması için gereken temel şartlardan biri enerji homeostazını sağlayabilme kabiliyetidir (4). Bu denge nöral ağlar, SSS'nin kompleks etkileşimleri ve salgılanan peptitler ile sağlanmaktadır (12). Beyin, özellikle de hipotalamus, vücut ağırlığının ve iştahın belirlenmesinde temel koordinatördür. Hipotalamusta yer alan arkuat nükleus, paraventricüler nükleus, dorsomedial

nükleus, ventromedial nükleus ve lateral hipotalamik alan enerji homeostazının sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır (6). Canlıların enerji durumunun kontrolü hem enerji alımının, hem de enerji harcamasının uyumlu modülasyonu yoluyla stabiliteyi korumaya çalışan bir duyuşsal geri besleme sistemi tarafından düzenlenmektedir. Kilo alımına neden olan pozitif enerji dengesi (alım>harcama) veya kilo kaybına neden olan negatif enerji dengesi (alım<harcama) ile vücut ağırlığındaki değışiklikler ortaya çıkmaktadır. Göreceli enerji alım ve harcama seviyelerindeki akut dalgalanmalar tolere edilip giderilse de kronik istikrarsızlığın sağlık ve uzun ömür üzerinde ciddi etkileri olabilmektedir (13).

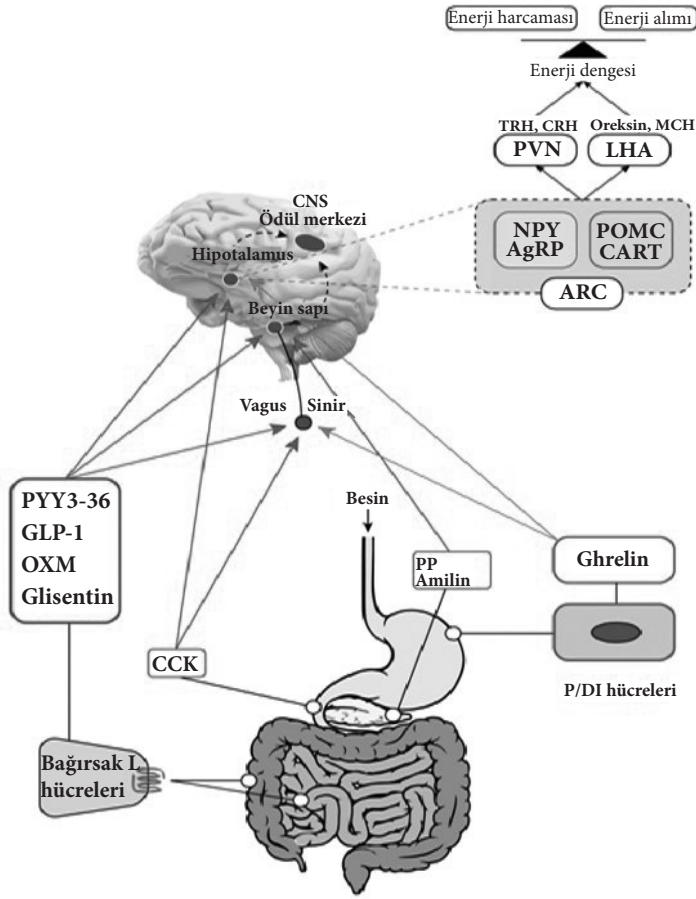
GIS, yağ dokusu ve SSS'den salgılanan peptitler metabolizma ve enerji homeostazının modülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Hipotalamik nöronlar, açlık veya tokluk hislerini uyararak için belirli nöropeptitler ve sinyal yollarını kullanmaktadır (6). Salgılanan oreksijenik ve anoreksijenik peptitler bu yollara etki ederek iştahı ve enerji harcanmasını kontrol etmektedir (12). Tablo 4'te bazı oreksijenik ve anoreksijenik peptitler verilmiştir.

Tablo 4: Bazı oreksijenik ve anoreksijenik peptitler (6, 14)

Oreksijenik Peptitler	Anoreksijenik peptitler
Ghrelın	Leptin
Agouti ilişkili peptit (AgRP)	İnsülin
Glutamat	Glukagon
Melanin konsantre edici hormon (MCH)	Kokain-amfetamin düzenleyici transkript (CART)
Nöropeptit Y (NPY)	Kolesistokinin (CCK)
Oreksin	Peptit YY
Galanin	Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)
Opioidler	Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF)
Visfatin	Pankreatik Polipeptit (PP)
Motilin	α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH)
Endokanniboidler	Amilin
GABA	Oksintomodulin
GHRH	Nesfatin-1
Nöropeptit W	Serotonin

Oreksijenik peptitler, açlık durumunda arkuat nükleustaki iştah artırıcı nöronlardır. Oreksijenik peptitler besin alımını indüklemek için Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti ilişkili peptitin (AgRP) üretimini arttırarak etki gösterirler. Anoreksijenik peptitler, endokrin sinyaller tarafından besin alımı sonrası uyarılan iştah azaltıcı

moleküllerdir. Anoreksijenik peptitler etkilerini, Kokain-amfetamin düzenleyici transkript (CART) ve Pro-opiomelanokortin (POMC) adlı iki nöropeptidin üretimini, post-translasyonel modifikasyonunu ve salınımını artırarak gerçekleştirmektedir (15). Bu bölgelerde, NPY'nin salınması, gıda alımını artırıp enerji harcamasını azaltmaktadır. POMC eksprese eden nöronlar tarafından α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) salınması, gıda alımını azaltmakta ve enerji harcamasını arttırmaktadır (16). Şekil 1'de bağırsak- beyin ekseninde gıda alımının düzenlenmesi gösterilmiştir.



Şekil 1. Bağırsak-beyin ekseninde gıda alımının düzenlenmesi (16). TRH, tirotropin salgılatıcı hormon; CRH, kortikotropin salgılatıcı hormon; MCH, melanin konsantr edici hormon; PVN, paraventriküler çekirdekler; LHA, lateral hipotalamik alan; NPY, nöropeptid Y; AgRP, agouti ilişkili protein; POMC, pro-opiomelanokortin; α -MSH, α -melanosit uyarıcı hormon; CART, Kokain-amfetamin düzenleyici transkript; ARC, kavıslı çekirdek; CNS, merkezi sinir sistemi; PYY, peptit tirozin-tirozin; GLP-1, glukagon benzeri peptid 1; OXM, oksintomodulin; CCK, kolesistokinin; PP, pankreatik polipeptit.

ENERJİ HOMEOSTAZINI DÜZENLEYEN BAZI PEPTİTLER VE DİYABETTEKİ ROLLERİ

Kolesistokinin

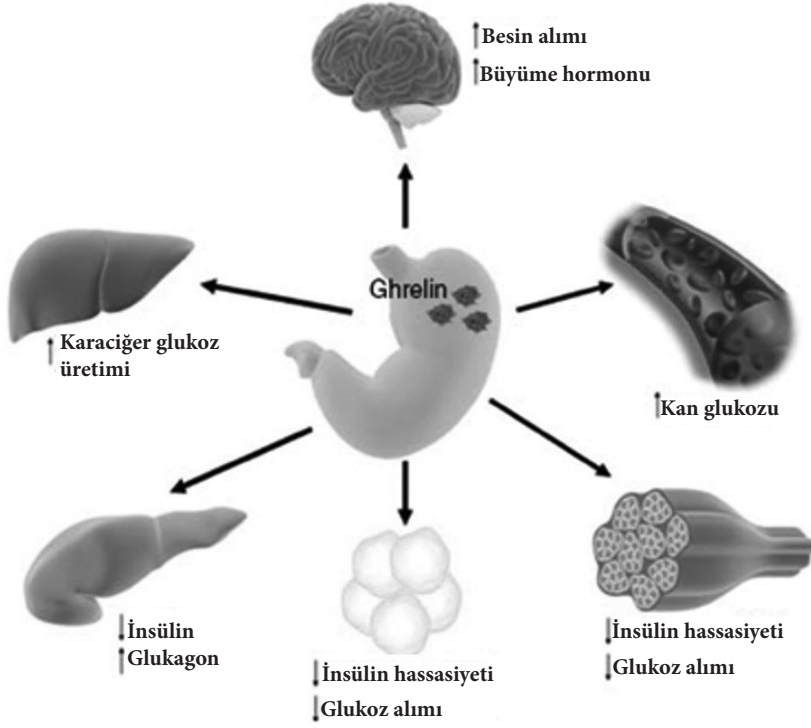
Kolesistokinin (CCK) esas olarak öğün sonrası on iki parmak bağırsağından ve ince bağırsağın L hücrelerinden salgılanır. CCK, iştah regülasyonunda rol alan bir GIS hormonudur. Bu peptit GIS üzerinde; safra kesesi kontraksiyonunu uyarmak, pankreatik enzim sekresyonunu artırmak, mide boşalmasını yavaşlatmak ve besin emilimini kolaylaştırmak gibi etkilere sahiptir (5).

Diyabetin peptit bazlı tedavisinde, CCK'nin biyolojik etki profili, inkretin hormonu Glukagon Benzeri Peptit 1'e (GLP-1) benzer görünmektedir. Bu nedenle, klinik başarı gösteren GLP-1 bazlı ilaçlardan elde edilen bilgileri kullanarak; CCK-8'in yapısal modifikasyonunun, enzim azalmasını engellemek ve farmakokinetik profili geliştirmek için yeni bir CCK bazlı farmakoterapinin başarılı bir şekilde geliştirilmesinin gerekli olacağı varsayılmaktadır (17). Bu bağlamda, CCK-8'in yapısal olarak değiştirilmiş versiyonları olan glike edilmiş CCK-8 ve (pGlu-Gln)-CCK-8 üretilmiştir. Diyabetik farelerde sürekli (pGlu-Gln)-CCK-8 farmakolojik müdahalesini takiben kan glukoz konsantrasyonlarında, glukoz toleransında, plazma lipitlerinde ve pankreasta azalmış lipid birikimi gibi dikkate değer gelişmeler gözlemlenmiştir (17). Bu bağlamda, CCK'nin GLP-1, Gastrik İnhibitör Polipeptit (GIP) veya amilin gibi peptitlerle ve adipokin ve leptin ile birlikte uygulanmasının, obezite ve diyabet koşulları altında metabolik faydaları önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (18). Bu nedenle, değişik CCK formlarının terapötik potansiyele sahip olabileceği değerlendirilmektedir (18).

Ghreltin

Mide fundusunun X/A benzeri endokrin hücrelerinde üretilen ve "açlık hormonu" olarak da nitelendirilen ghreltin, bilinen tek oreksijenik gastrointestinal hormondur (19). Ghreltin beyinde az miktarda bulunur ve kan-beyin bariyerini yavaşça geçer. Ghreltin salgılayan hücreler mide ve pankreasın haricinde duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunur. Duodenumdan kolona doğru gidildikçe ghreltin üretimi azalmaktadır. Plazma ghreltin seviyesi besin alımı ve hücre içi kaynaklı diurnal ritim ile düzenlenmektedir (20).

Ghreltin iştahı ve besin alımını artırır, insülin salınımını azaltır, hepatik glukoz üretimini uyarır, mide boşalmasını hızlandırır ve mide asidi salgısını artırır (21). Şekil 2'de ghreltinin insülin salınımı ve aktivitesi üzerine olan etkileri gösterilmektedir.



Şekil 2. Ghrelinin insülin salınımı ve aktivitesi üzerine olan etkileri (22)

Poykko ve ark. yaptıkları çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerin plazma ghrelin seviyelerinin diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuştur (23). Yapılan bir çalışmada yeni doğmuş diyabetik sıçanların ghrelin ile tedavisinin plazma insülin seviyesini artırdığı, diyabet semptomlarını hafiflettiği bulunmuştur (24). Masaoka ve ark. çalışmalarında streptozotosin (STZ) ile diyabet meydana getirilmiş sıçanlarda dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin yüksek, mide ghrelin seviyelerinin ise düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durumun mideden dolaşıma salınan ghrelin seviyelerindeki artışa bağlı olabileceği ve olası negatif enerji dengesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (25). Ghrelin antagonizminin, insülin sekresyonunu ve periferik insülin etkisini artırarak tip 2 diyabet tedavisi için yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (22).

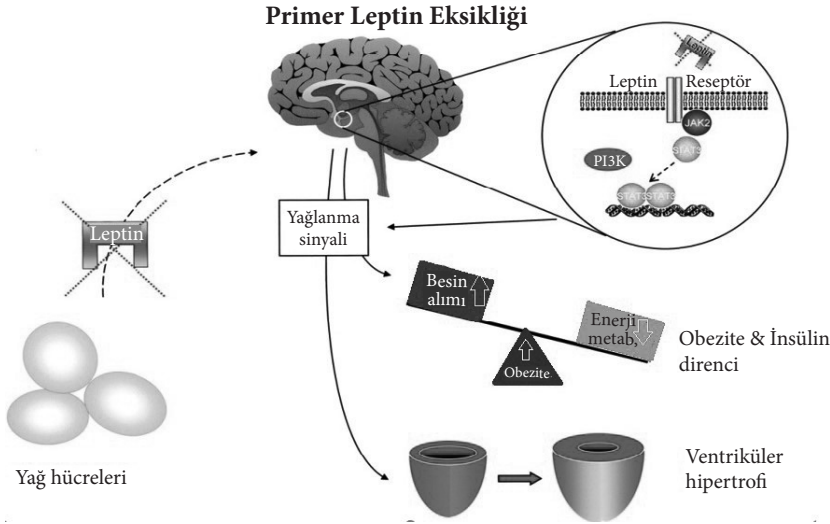
Leptin

Leptin, esas olarak beyaz yağ dokusunda eksprese edilen 167 amino asitli bir peptittir. Ancak plasenta, meme bezi, yumurtalık, iskelet kası, mide, hipofiz bezi ve lenfoid doku gibi çeşitli dokularda da bulunmaktadır (26). Leptinin keşfi, enerji

homeostazı bilgisini ve yağ dokusu hakkındaki görüşleri basit bir enerji deposundan aktif bir endokrin organa dönüştürmüştür. İlk olarak doygunluk ve enerji dengesi ile ilişkili olduğu tanımlanan leptin hormonunun, daha sonraki zamanlarda adipoz dokudan hipotalamusa geri besleme etkili bir anti-obezite faktörü olduğu saptanmıştır (27).

Leptin, besin alımını azaltıp metabolik hızı arttırmaktadır. Böylece insanlarda besin alımı ve beden kütlelerinin düzenlenmesindeki en önemli unsurların başında gelmektedir (27). Ayrıca leptin enerji homeostazı, nöroendokrin ve bağışıklık fonksiyonların düzenlenmesi, glukoz, lipit ve kemik metabolizması üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (28). Leptin seviyeleri insülin, glukokortikoidler, katekolaminler ve sitokinler gibi diğer faktörler tarafından düzenlenmektedir (29).

Leptin eksikliği ile leptin direnci organizmada, hiperfajiye ve azalan enerji harcamasına yol açmaktadır. Ob/ob farelerde leptin eksikliğinin düzeltilmesi, gıda alımında belirgin bir azalmayı ve vücut ağırlığının normalize olmasını sağlamaktadır (30). Şekil 3'te primer leptin eksikliğinde geri bildirim mekanizması gösterilmiştir.



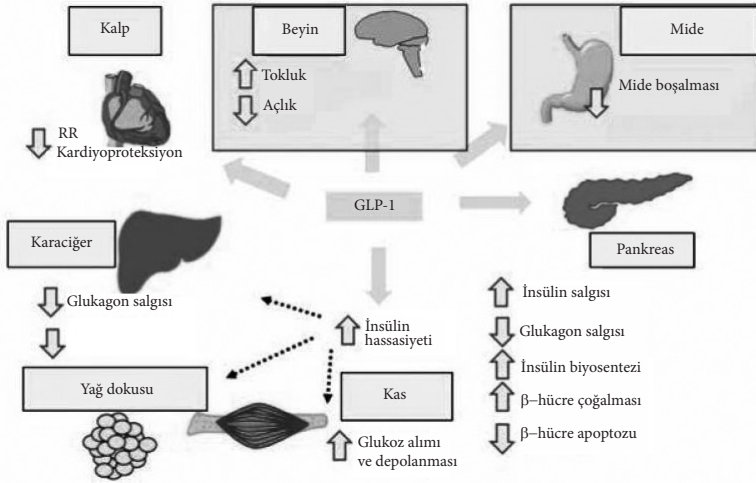
Şekil 3. Primer leptin eksikliğinde geri bildirim mekanizması (30)

Leptin uygulaması, insülin direnci ve bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkili tam leptin eksikliği ve lipoatrofi dahil olmak üzere çeşitli leptin eksikliği durumlarında glukoz metabolizmasını iyileştirebilmektedir. Ayrıca vücut ağırlığını ve yağ kütlelerini, özellikle ektopik veya viseral yağ miktarını azaltarak insülin direncini iyileştirmekte insüline duyarlı dokuları da aktive edebilmektedir (31).

GLP-1

GLP-1 esas olarak duodenum, ince ve kalın bağırsaktaki L hücreleri tarafından ve daha az pankreas ve hipotalamus tarafından sentezlenmektedir. Salınımı, alınan besinler (esas olarak karbonhidratlar ve lipitler) ile G protein-bağlı reseptör 119 (GPR119) gibi bağırsak epitel hücrelerinin lümen yüzeyinde eksprese edilen reseptörler arasındaki doğrudan etkileşimler tarafından uyarılır. Pleiotropik etkilerini; hipotalamus, karaciğer, pankreas ve iskelet kası dahil olmak üzere birçok merkezi ve periferik dokuda yaygın olarak dağılmış olan GLP-1 reseptörlerine bağlanarak göstermektedir (16).

GLP-1'in ana etki mekanizmaları, Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından insülin sekresyonunu uymayı ve alfa hücreleri tarafından glukagon sekresyonunu inhibe etmeyi içerir. Artan insülin sekresyonu, artan GLP-1 sentezinin bir sonucudur. GLP-1'in beta hücre kütlelerini artırdığı ve apoptozu engellediği gözlemlenmiştir (32). GLP-1, SSS'deki GLP-1 reseptörü yoluyla merkezi etkiler göstererek iştahı bastırır, enerji alımını azaltır ve mide boşalma hızını düşürerek bağırsaklardan emilim hızını azaltır (33). Şekil 4'te GLP-1'in farklı doku ve organlar üzerindeki etkileri gösterilmektedir.



Şekil 4. GLP-1'in farklı doku ve organlar üzerindeki etkileri (32)

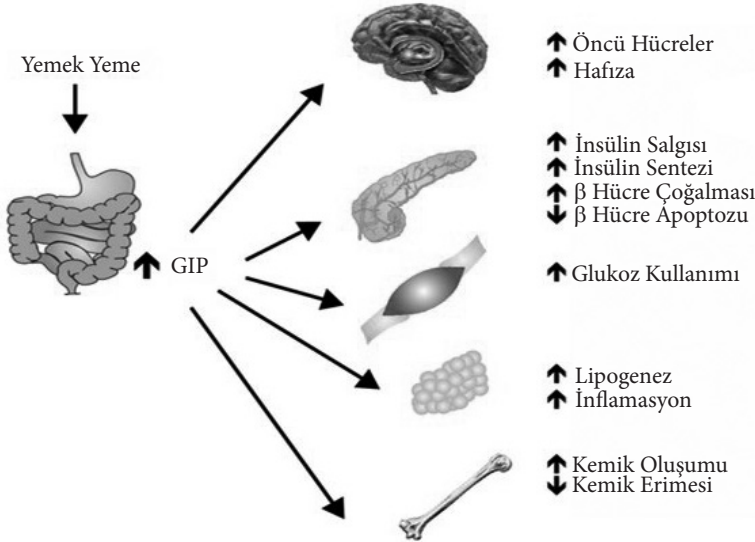
Tip 2 diyabetin güvenli ve etkili tedavisinde GLP-1 ve analogları yaygın olarak kullanılmaktadır. GLP-1, tip 2 diyabetli bireylerde birden çok metabolik etki göstermektedir. Bunları sıralayacak olursak; GLP-1 infüzyonu plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltmış, glukoz bağımlı insülin sekresyonunu iyileştirmiş, açlık ve tokluk plazma glukoz düzeyleri ile HbA1c düzeylerini azaltmıştır. Ayrıca

GLP-1 uygulaması alfa ve beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını yükseltmiş, iştah ile birlikte besin alımını azaltmış, mide boşalmasını inhibe etmiştir (34). Bunlara ek olarak, glukoz bağımlı insülin salınmasını teşvik eden, tokluk glukagon salınımını baskılayan ve pankreas beta hücresi proliferasyonunu artıran güçlü bir inkretin hormonu olarak da görev yapmaktadır (35).

Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Peptit

Glukoz bağımlı insülinotropik peptit veya diğer ismiyle GIP; K hücreleri tarafından salgılanan duodenum, jejunum ve ileumun proksimal mukozasında bulunan bir peptittir. GIP reseptörleri yalnızca Langerhans adacıklarında beta hücrelerinde değil, bunun yanında adrenal kortekste, adipöz dokuda, SSS'de, vasküler endotelde ve kalpte de bulunmaktadır. GIP, glukagon ve somatostatin salgılamak için pankreatik adacık D hücrelerini de uyarmaktadır (36).

GIP, inkretin aktivitesi göstermektedir. GIP'nin iştah üzerinde bir etkisinin olmadığı bulunsa da insülin ile ilgili lipogenezden bağımsız olarak adipositler üzerinde direkt lipojenik bir etkiye sahiptir. Pankreasta beta hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmekte, apoptozu azaltmakta, insülin salınmasını ve sentezlenmesini artırmaktadır (37). Bunlara ek olarak, GIP'nin beyin üzerinde ekstra pankreatik etkileri olduğu ve hafızayı güçlendirdiği, kaslarda glukoz kullanımını arttırdığı, yağ dokusunda lipogenezi ve enflamasyonu teşvik ettiği ve kemik oluşumunu arttırdığı bulunmuştur (36). Şekil 5'te GIP'nin hedef doku ve organlar üzerindeki etkileri gösterilmektedir.

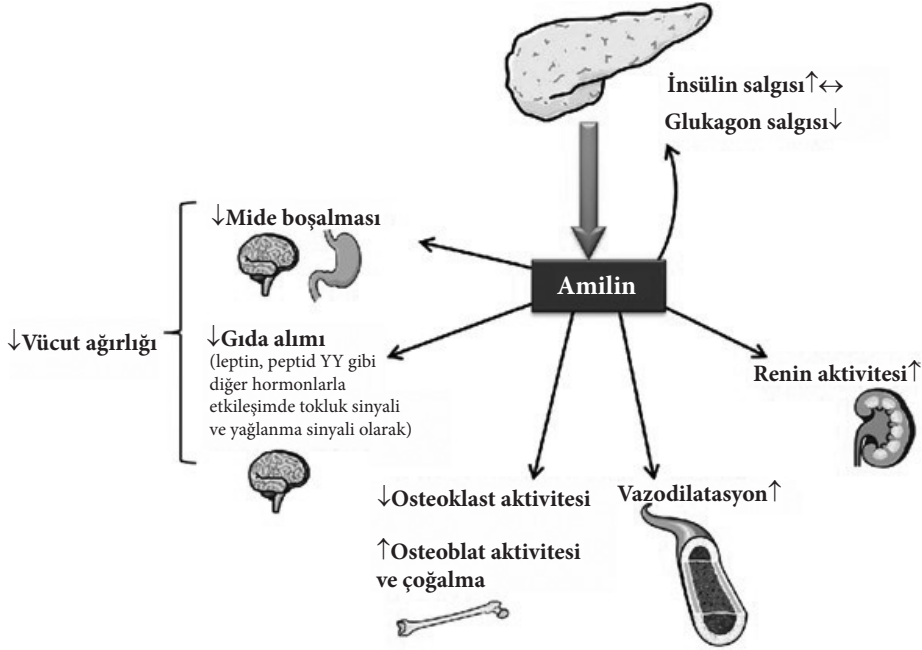


Şekil 5. GIP'nin hedef doku ve organlar üzerindeki etkileri (36)

GIP'nin glukoz seviyeleri üzerinde dengeleyici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (34). Hiperglisemi sırasında GIP insülinotropiktir ancak glukagon salınımını değiştirmez. Buna karşılık hipoglisemi sırasında glukagon salınımını dolayısıyla glukoz seviyelerini artırır ancak insülin salgılanmasını etkilemez (38). İlk bakışta, bu GIP'yi GLP-1 için ideal bir ortak yapabilir. Fakat GIP diğer özellikleri nedeniyle obezite ve diyabet tedavisi için istenen etkiyi gösterememektedir. GIP, obezite ve tip 2 diyabet bağlamında adipositlerde lipid birikimini teşvik eder. Ancak bu durum muhtemelen koşulların daha da kötüleşmesine yol açmaktadır (39) Diyabetli bireylerde, reseptör seviyesindeki kusur nedeniyle GIP'ye karşı inkretin yanıt azalmış ya da kaybolmuştur. Tip 2 diyabette inkretin etkisi belirgin bir şekilde azalmış olmasına rağmen GIP sekresyonu normaldir. Tip 2 diyabetli bireylerde öğün sonrası GIP sekresyon yanıtı neredeyse normal sınırlardayken, GIP etkisi belirgin bir şekilde bozulmuştur (16).

Amilin

Amilin veya diğer adıyla adacık amiloid polipeptidi (IAPP) besinlere, inkretinlere ve nöral sinyallere yanıt olarak Langerhans adacıklarında pankreas beta hücreleri tarafından insülin ile birlikte salgılanan 37 amino asitten oluşan bir peptid hormondur (40). Amilin çekirdek akumbens ve arka beyin alanı postrema gibi SSS ödül merkezlerinde spesifik reseptörler (bireysel reseptör değiştirici proteinlerle birleştirilmiş kalsitonin reseptörleri) aracılığıyla etki etmektedir. Salınımı dolayısıyla glukoz bağımlıdır, ancak fizyolojik rolü belirsizdir (6). Amilinin doygunluk etkisi area postrema ve ventral tegmental alan gibi doğrudan beyin merkezlerinin aktivasyonuna bağlıdır (41). Amilinin, doygunluk hissi veren hormonların etkilerini artırdığı ortaya konulmuştur (6). Amilin gastrik sekresyonu inhibe eder, gastrik boşalmayı geciktirir, besin alımını ve postprandiyal glukoz yükselmelerini azaltır (41). Şekil 6'da amilinin fizyolojik etkileri gösterilmektedir.



Şekil 6. Amilinin fizyolojik etkileri (42)

Amilin, adacıklarda amiloid birikiminin bir sonucu olarak tip 2 diyabet gelişmesinde rol oynamaktadır (6). Günümüzde, toksik amiloid fibril oluşumuna yol açmayan, pramlintid isimli sabit bir amilin analogu, tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde insüline ilave olarak kullanılmaktadır (43). Pramlintid tedavisi glukagon salınımını baskılamakta ve gastrik boşalmayı geciktirmektedir (6). Obezitede bulunan artmış amilin seviyeleri, amilin reseptörlerinin azalması ve dolayısıyla mide boşalması üzerindeki tokluk amilin sekresyonunun etkisinin azalması ile ilişkilidir (16). Diyabetik olmayan obez insanlarda, 6 hafta boyunca pramlintid uygulanması; gıda alımını ve öğün boyutunu azaltır, tıknırcasına yemeyi ve fast food tüketimini sınırlayarak beslenme davranışını iyileştirir (44). Tip 2 diyabetli, aşırı kilolu ve obez bireylerde insülin tedavisine ek olarak akut ve kronik pramlintid uygulamasının, gıda alımını ve yağlanmayı azalttığı gözlemlenmiştir (45). Uzun vadeli kullanımı, çoğunlukla ekzojen insülin gereksiniminde azalma ve hafif kilo kaybı ile sonuçlanmakta, bununla birlikte bulantı ve hipoglisemi ataklarının artmasına sebep olmaktadır (6). Pramlintid şu anda ABD’de, postprandiyal glisemik sapmaları azaltmak için yemek zamanı insüline ek bir tedavi olarak tip 1 diyabetli hastalarda endike olan bir glukoz düşürücü ajan olarak onaylanmıştır (45).

Adropin

Adropin, esas olarak beyinde ve karaciğerde ifade edilen enerji homeostazı ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan bir peptittir. Enerji homeostazının, sistemik metabolizmanın ve endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (46). Adropin tarafından metabolizmanın düzenlenmesi, hepatik glukoz sentezinin ve artan hepatik glukoz oksidasyonunun etkisine bağlı gibi görünmektedir. Ayrıca adropin, adipogenez baskımlarken yağ dokusunda lipojenik genlerin ekspresyonunu etkileyerek enerji homeostazına katkıda bulunabilmektedir (47).

Düşük adropin seviyeleri; insülin direnci, dislipidemi, hepatik steatoz ve artan vücut yağ kütlesi ile yakından ilişkilidir. Klinik deneme çalışmaları tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, obezite, metabolik sendrom, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu, koroner ateroskleroz ve SSS bozuklukları gibi durumların da düşük adropin seviyeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (47). Kumar ve ark. adropin eksikliğinin, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (48). Çelik ve ark. çalışmalarında, gestasyonel diyabetli bireylerde ortalama maternal ve kordon serum adropin derişiminin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu bulmuştur (49). Ayrıca Wu ve ark. çalışmalarında, tip 2 diyabetli bireylerin diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında serum adropin seviyelerinin önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir (50).

Adropin, STZ ve yüksek yağlı diyetle indüklenen tip 2 diyabet modelinde enflamatuvar sitokinleri inhibe ederek, insülin duyarlılığını, glukoz metabolizmasını, serum lipit seviyelerini ve karaciğer hasarını gösteren enzim belirteçlerini iyileştirerek antidiyabetik aktivite göstermiştir. Bu sonuçlar adropinin diyabet tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (49).

Speksin

Speksin insülin direnci, diyabet ve obezitenin biyolojik belirteci olarak potansiyel rolü olan bir peptittir. İnsan endokrin ve epitel dokularında eksprese edilir. Porzionato ve ark. serebral korteks, pons, hipotalamus, ön hipofiz, tiroid, mide, böbrek, adrenal bez ve yumurtalık gibi çeşitli sıçan dokularında speksin ekspresyonunu ortaya koymuştur (51). Speksinin endokrin hücrelerde ekspresyonu, olası bir endokrin faktör rolünü ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda, bir dizi insan endokrin dokusunda speksinin lokalizasyonu incelenmiş, adrenal bezlerde, pankreasta, visseral yağda ve tiroid dokusunda speksin ekspresyonu bulunmuştur. En yüksek ekspresyon adrenal bezlerde, ardından pankreasta gözlemlenmiştir (52).

Yapılan çalışmalarda, speksinin insülin direnci ve obezitenin bir biyolojik belirteci olarak potansiyel rolü araştırılmıştır. Özellikle obez insan yağ dokusunda, speksin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (52). Tip 2 diyabetli bireylerde speksin seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve speksin seviyelerinin glisemik parametreler ve lipit parametreleri ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (53). Speksinin diyabet ve lipit metabolizmasındaki olası rolü konusundaki umut verici sonuçlar, bu konuda yeni çalışmalara yol açmıştır. Kumar ve ark. obez çocuklarda normal çocuklara kıyasla speksin seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu da speksinin çocukluk çağı obezitesinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (54).

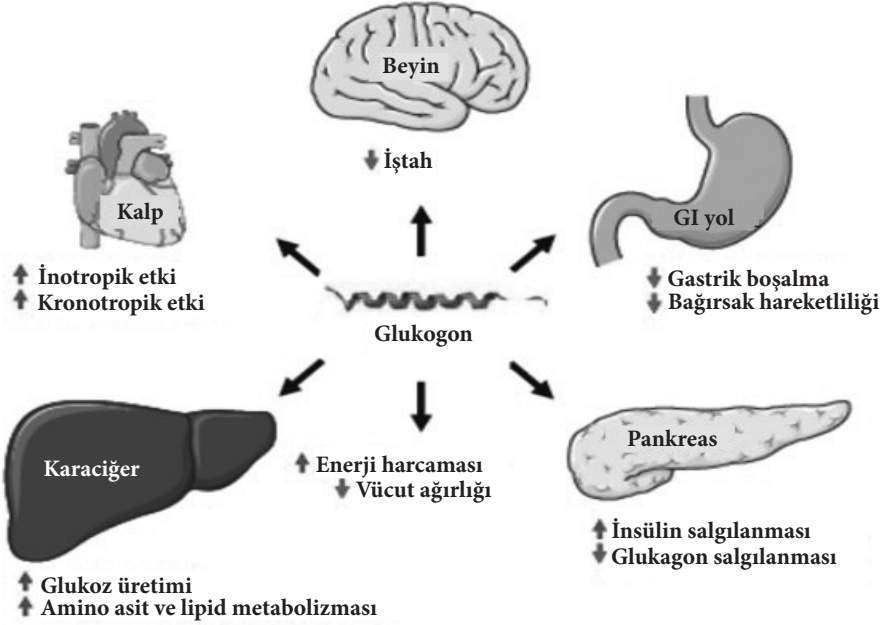
İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salınan, 51 amino asitten oluşan bir hormondur. Makro besin öğelerinin metabolizması üzerinden enerji alımının uzun dönem regülasyonunu sağlamaktadır. İnsülin, glukoz homeostazının devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadır. İnsülin seviyelerinin besin alımı sonrasında yükselmesi, insülinin anoreksijenik bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Gıda alımı, glukozun kullanılması, lipit ve protein sentezinin artırılması üzerinden metabolizmayı etkilemektedir (14).

Diyabet ve insülin birbiriyle çok yakından ilişkilidir. Tip 1 diyabet pankreasta insülin üreten hücrelerde meydana gelen hasar sonucunda gelişmektedir. Tedavi için insülin kullanmak gerekmektedir. Tip 2 diyabet ise esas olarak insüline yeterli yanıt ve periferik dokulardaki insülin direnciyle bağlantılıdır. İnsülin direncine ek olarak, pankreas beta hücreleri bu hücrelerin fonksiyonlarındaki kusurlar nedeniyle artan insülin talebini karşılayamamaktadır (55).

Glukagon

Glukagon, pankreasta Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan 29 amino asitli bir peptittir (54). Glukagon, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezini teşvik ederek, glikojenezini ve glikolizi inhibe ederek açlık sırasında kan glukoz konsantrasyonlarını korumaktadır (56). Pankreatik glukagon, besin emilimi sonrasında da salgılanır, yemeyi sonlandırma sinyali olarak davranmaktadır. Şekil 7'de glukagonun organlara özgü etkileri gösterilmektedir (20).



Şekil 7. Glukagonun organlara özgül etkileri (38). *GI; Gastrointestinal

Glukagon, artan enerji harcaması ve artan tokluk üzerindeki etkisi nedeniyle obezite tedavisinde ilginç bir olasılık sunmaktadır. Glukagonun hepatik glikojenoliz ve glukoneogenez üzerindeki etkileri nedeniyle glukoz toleransı üzerindeki potansiyel olumsuz sonucun, glukagon ve GLP-1 reseptörlerindeki ikili agonizm tarafından etkin bir şekilde önlenmiş olduğu gösterilmiştir (57). Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, glukagon reseptöründe agonizmden beklenebilecek hiperglisemiden kaçınılırken, diyetle ilgili obez farelerde oldukça etkili kilo kaybı olduğunu göstermiştir (58).

Yapılan çalışmalar, GLP-1'in glukagon tarafından tetiklenen hiperglisemiyi düzelterek bu ortaklığa katkıda bulunduğunu göstermiştir (59). Doğal bir unimoleküler GLP-1/glukagon ikili agonisti, proglukagonun diferansiyel işleminin ek bir ürünü olarak ince bağırsağın L hücrelerinden GLP-1 ile birlikte salgılanan 37 amino asitlik bir peptid olan oksintomodulin (OXM) şeklinde bağırsakta bulunmaktadır (60). OXM, gıda alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır, insanlar üzerinde yapılan 28 günlük bir klinik çalışmada önemli kilo kaybına yol açmış ve diyabetli kişilerde yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda insülin sekresyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (61). Bu umut verici verilerin bir sonucu olarak, GLP-1/glukagon ikili agonistleri aktif olarak geliştirilmektedir. Cotadutide, obezite ve tip 2 diyabetli kişilerde Faz 2 denemelerinde gösterilen, eşdeğer GLP-1 ve glukagon

aktivitelerine sahip dengeli bir unimoleküler ikili agonist örneğidir. Bir yemek uyarısına glisemik toleransı önemli ölçüde iyileştirdiği ve vücut ağırlığını 2-3 kg'a kadar azalttığı gösterilmiştir (62). Plaseboya kıyasla başka bir ikili agonist olan SAR425899'un, Faz 1 denemelerinde, tip 2 diyabet bağlamında HbA1c'yi %0,75'e kadar ve vücut ağırlığını 5 kg'a kadar azalttığı gözlemlenmiştir (34).

SONUÇ

Diyabet gerçek bir küresel sağlık problemi haline gelmiş metabolik bir hastalıktır. Bu durumun düzeltilebilmesi için etkili ve ölçülebilir kilo kaybı, diyabetin iyileştirilmesi, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi ve hastalara ölçekli olarak sunulabilen yeni tedaviler geliştirmek bir zorunluluktur. GIS'den salınan peptitler hem gıda alımının düzenlenmesinde, hem de gıda alışkanlığı modülasyonunda yer alan hipotalamus ve beyin sapının aktivitesini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, peptitlerin enerji metabolizmasındaki ve diyabetin iyileştirilmesindeki etkisi açısından çok umut vericidir. GLP-1'e dayalı ajanlar artık diyabet ve obezite için rutin kullanımda olsa da bu tür ilaçların sınırlı etkinliği, daha yeni ajanların ve hali hazırda kullanılan ajanlarla birleştirilerek, daha iyi kilo kaybı, artan enerji harcanması ve daha iyi sonuçlar elde etmeye çalışılmalıdır. Beyin-bağırsak eksenini etki mekanizması bilgilerini ve klinik uygulamada gıda alımı düzenlemesinin fizyolojik temellerine ilişkin verileri uygulamak, diyabetin daha etkin yönetimine olanak sağlayabilir. Bu nedenle, insanlarda diyabet ve obezite tedavisi için bu peptitlerin gelecekte yeni bir terapötik ajan olma ihtimalleri oldukça yüksektir.

KAYNAKÇA

1. Gurusamy, N. The potential of mesenchymal stem cells in diabetes mellitus. *Diabetes* 2017;3(1): 1-4. doi:10.15562/diabetes.2017.37
2. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal regulation of energy homeostasis: Beyond the hypothalamus and feeding. *Cell Metab.* 2015;22(6): 962-70. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.026. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26603190.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1: S37-42. doi: 10.2337/diacare.28.suppl_1.s37. PMID: 15618111.
4. Berbesque JC, Marlowe FW, Shaw P, et al. Hunter-gatherers have less famine than agriculturalists. *Biol Lett.* 2014;10(1): 20130853. doi: 10.1098/rsbl.2013.0853. PMID: 24402714; PMCID: PMC3917328.
5. Arusoğlu G, Köksal G. Besin alımı ve enerji dengesi. *Bes Diy Derg* [Internet]. 2015;43(1): 51-8. (03.02.2022 tarihinde <https://www.beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/125> adresinden ulaşılmıştır.)
6. Şahin A, Yılmaz M. Obezite ve gastrointestinal sistem ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 2018;23: 22-29.
7. Bhat VK, Kerr BD, Flatt PR, et al. A novel GIP-oxynomodulin hybrid peptide acting through GIP, glucagon and GLP-1 receptors exhibits weight reducing and anti-diabetic properties. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(11): 1655-62. doi: 10.1016/j.bcp.2013.03.009. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23518155.

8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081. PMID: 24357215.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010. 33 Suppl 1(Suppl 1): S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010;33(4):e57. PMID: 20042775; PMCID: PMC2797383.
10. Thunander M, Törn C, Petersson C, et al. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6): 1021-9. doi: 10.1530/EJE-11-0797. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22436402; PMCID: PMC3361790.
11. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 diabetes mellitus. *Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier*, 2011.
12. Döğer E. Enerji homeostazi. In: Cinaz P (ed), *Obezite*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-9.
13. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11): 1138-45. doi: 10.1056/NEJMsr043743. PMID: 15784668.
14. Hızlı GH. Yüksek yağlı diyetin açlık-tokluk metabolizmasında görevli hormonlar ve nöropeptidler üzerine etkileri. *JHS*. 2018; 27(3): 239-344.
15. Milbank E, López M. Orexins/hypocretins: Key regulators of energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 10;10:830. doi: 10.3389/fendo.2019.00830. PMID: 31920958; PMCID: PMC6918865.
16. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, et al. The implication of gut hormones in the regulation of energy homeostasis and their role in the pathophysiology of obesity. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3): 255-271. doi: 10.1007/s13679-020-00396-9. PMID: 32647952.
17. Irwin N, Frizelle P, Montgomery IA, et al. Beneficial effects of the novel cholecystokinin agonist (pGlu-Gln)-CCK-8 in mouse models of obesity/diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(10): 2747-2758. doi: 10.1007/s00125-012-2654-6. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22814764.
18. Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100: 229-235. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.007. PMID: 29412823.
19. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21): 1623-30. doi: 10.1056/NEJMoa012908. PMID: 12023994.
20. Büyüksulu DDN. İştah-doygunluk metabolizmasını etkileyen faktörler. *Pediatrici*. 2019;11(1): 22-28. (03.02.2022 tarihinde <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktpd/issue/47815/602769> adresinden ulaşılmıştır.)
21. Korek E, Krauss H, Gibas-Dorna M, et al. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Prz Gastroenterol*. 2013;8(6): 383-9. doi: 10.51114/pg.2013.39922. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24868288; PMCID: PMC4027830.
22. Alamri BN, Shin K, Chappe V, et al. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(1): 3-11. doi: 10.1515/hmbci-2016-0018. PMID: 27235674.
23. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10): 2546-53. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2546. PMID: 14514639.
24. Kacar AK, Sacan O, Ozıclı N, et al. The effects of ghrelin on renal complications in newborn diabetic rats. *Eur J Biol*. 2020;79(1): 1-6. doi: 10.26650/EurJBiol.2020.0043
25. Artaş G, Kuloğlu T. Enalaprilin diyabetik sıçan mide dokusunda ghrelin ekspresyonuna etkileri. *Firat Tıp Dergisi*. 2014;19(4): 172-176.
26. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11): 1407-33. doi: 10.1038/sj.ijo.0802142. PMID: 12439643.

27. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1): 24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25199978; PMCID: PMC4267898.
28. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab*. 2013;18(1): 29-42. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.010. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23770129.
29. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav*. 2004;81(2): 223-41. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.02.014. PMID: 15159169.
30. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: A novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(6): 644-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000081427.01306.7D. PMID: 12912793.
31. Moran SA, Patten N, Young JR, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism*. 2004;53(4): 513-9. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.019. PMID: 15045701.
32. Adamska E, Ostrowska L, Górska M, et al. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2): 69-76. doi: 10.5114/pg.2014.42498. Epub 2014 May 5. PMID: 25061485; PMCID: PMC4108747.
33. Maffei C, Surano MG, Cordioli S, et al. A high-fat vs. a moderate-fat meal in obese boys: Nutrient balance, appetite, and gastrointestinal hormone changes. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3): 449-55. doi: 10.1038/oby.2009.271. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713952.
34. Khoo B, Tan TM. Combination gut hormones: Prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. *J Endocrinol*. 2020;246(3): R65-R74. doi: 10.1530/JOE-20-0119. PMID: 32438346.
35. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1): 411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014. Erratum in: *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1229. PMID: 28003328; PMCID: PMC6151490.
36. Ma RC, Xu G. Incretin action on bone: An added benefit? *J Diabetes Investig*. 2015;6(3): 267-8. doi: 10.1111/jdi.12273. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25969710; PMCID: PMC4420557.
37. Nie Y, Ma RC, Chan JC, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide impairs insulin signaling via inducing adipocyte inflammation in glucose-dependent insulinotropic peptide receptor-overexpressing adipocytes. *FASEB J*. 2012;26(6): 2383-93. doi: 10.1096/fj.11-196782. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22366643.
38. Christensen M, Bagger JI, Vilsbøll T, et al. The alpha-cell as target for type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3): 369-81. doi: 10.1900/RDS.2011.8.369. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22262074; PMCID: PMC3280671.
39. Thondam SK, Daousi C, Wilding JP, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes lipid deposition in subcutaneous adipocytes in obese type 2 diabetes patients: a maladaptive response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(3): E224-E233. doi: 10.1152/ajpendo.00347.2016. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28073779.
40. Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res*. 2002;10(10): 1087-91. doi: 10.1038/oby.2002.147. PMID: 12376591.
41. Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4): 559-71. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.003. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25194175.
42. Press M, Jung T, König J, et al. Protein aggregates and proteostasis in aging: Amylin and β -cell function. *Mech Ageing Dev*. 2019;177: 46-54. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.010. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580826.
43. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(10): 2189-95. doi: 10.2337/dc06-0042. PMID: 17003291.
44. Smith SR, Blundell JE, Burns C, et al. Pramlintide treatment reduces 24-h caloric intake and meal sizes and improves control of eating in obese subjects: a 6-wk translational research study.

- Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(2): E620-7. doi: 10.1152/ajpendo.00217.2007. Epub 2007 May 15. PMID: 17505051.
45. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res.* 2004;12(4): 661-8. doi: 10.1038/oby.2004.76. PMID: 15090634.
 46. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl): S185-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782. PMID: 20837912.
 47. Choi HN, Yim JE. Plasma adropin as a potential marker predicting obesity and obesity-associated cancer in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cancer Prev.* 2018;23(4): 191-196. doi: 10.15430/JCP.2018.23.4.191. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30671402; PMCID: PMC6330988.
 48. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6): 468-81. doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011. PMID: 19041763; PMCID: PMC2746325.
 49. Akcilar R, Kocak FE, Simsek H, et al. Antidiabetic and hypolipidemic effects of adropinin streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(2): 100-5. doi: 10.4149/bll_2016_020. PMID: 26830041.
 50. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5): 751-8. doi: 10.1515/cclm-2013-0844. PMID: 24323892.
 51. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem.* 2010;58(9): 825-37. doi: 10.1369/jhc.2010.956300. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530460; PMCID: PMC2924798.
 52. Gu L, Ma Y, Gu M, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides.* 2015;71: 232-9. doi: 10.1016/j.peptides.2015.07.018. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211893.
 53. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased spexin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Med Princ Pract.* 2018;27(6): 549-554. doi: 10.1159/000493482. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30184546; PMCID: PMC6422114.
 54. Kumar S, Hossain J, Nader N, et al. Decreased circulating levels of spexin in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7): 2931-6. doi: 10.1210/jc.2016-1177. Epub 2016 May 24. PMID: 27218269; PMCID: PMC4929838.
 55. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6): 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24712577; PMCID: PMC5393482.
 56. Lancha A, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Peripheral signalling involved in energy homeostasis control. *Nutr Res Rev.* 2012;25(2): 223-48. doi: 10.1017/S0954422412000145. PMID: 23174510.
 57. Bewick GA. Bowels control brain: Gut hormones and obesity. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(3): 283-97. doi: 10.11613/bm.2012.032. PMID: 23092061; PMCID: PMC3900054.
 58. Poci A, Carrington PE, Adams JR, et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes.* 2009;58(10): 2258-66. doi: 10.2337/db09-0278. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19602537; PMCID: PMC2750209.
 59. Cegla J, Troke RC, Jones B, et al. Coinfusion of low-dose GLP-1 and glucagon in man results in a reduction in food intake. *Diabetes.* 2014;63(11): 3711-20. doi: 10.2337/db14-0242. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24939425.
 60. Holst JJ, Albrechtsen NJW, Gabe MBN, et al. Oxyntomodulin: Actions and role in diabetes. *Peptides.* 2018;100: 48-53. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.018. PMID: 29412831.
 61. Wynne K, Park AJ, Small CJ, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(12): 1729-36. doi: 10.1038/sj.ijo.0803344. Epub 2006 Apr 18. PMID: 16619056.

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

62. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140): 2607-2618. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30726-8. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29945727.