

Bölüm 6

İŞTAHI ETKİLEYEN HORMON VE PEPTİDLER

Zafer BAYRAKTUTAN¹

GİRİŞ

Beslenme davranışının günümüz dünyasında bireylerin pek de önemsemediği fakat sağlıklı yaşam için üzerinde durulması ve de önemsenmesi gereken bir kavram olduğu özellikle vurgulanması gereken bir noktadır. Beslenme davranışı düzenli olan bireylerde obezite çok daha az görülmektedir. Burada bahsettiğimiz beslenme davranışından kasıt hem miktar olarak alınan besinlerin belirli bir düzen içerisinde alınması hem de belirli aralıklarda beslenmenin gerçekleşmesidir. İnsanlarda iştah beslenme davranışını düzenleyen en önemli uyarandır. Bu nedendir ki; iştahı düzenleyen mekanizmalar beslenme davranışı üzerinde oldukça etkilidirler. Biz burada özellikle iştah üzerinde etkili olan hormonlar üzerinde duracağız.

İştah üzerinde etkili olan hormon ve peptidleri sıralarsak;

Glukagon like peptid (GLP), Oxyntomoduline, Glukagon dependent insulinotropik peptid, Kolesistokinin, Ghrelin, Leptin, Obestatin, Pankreatik Polipeptid (PP), Protein Tirozin Tirozin, Nöropeptid Y, Agouti-related peptid, Melanin concentrating hormon, Oreksinler, Galanin, Melanokortinler, Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript sayılabilir.

Yağ dokusu, mide-barsak, pankreas, iskelet kası gibi dokular birçok periferik dokudan afferent nöronlarla bilgi alır. Bu alınan bilgilere cevap de birçok hormon salgılayarak iştah kontrolü ve enerji metabolizmasına katkı sağlarlar (1).

Hipotalamus enerji dengesi ve iştah kontrolünde ana aktördür. Hipotalamusta bulunan birçok çekirdek bu kontrolü yapan sinir hücrelerini içerir. Bu sinir hücrelerinde birçok hormon ve nörotransmitter iştah kontrolü görevini üstlenirler. Bu yönüyle hipotalamus nöroendokrin bir fonksiyon yapar (1,2).

Hipotalamusun Arcuat nücleusu başlıca iki nöronal popülasyon tarafından oluşturulur. İlki Orexigenic (İştah açıcı) nöronlardır ve bu nöronlar Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) expresse ederler. İkincisi Anorexigenic (İştahı azaltan) nöronlardır ve bu nöronlarda cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) ve Proopiomelanocortine (POMC) proteinleri expresse ederler (3).

NÖROPEPTİD Y (NPY)

NPY açlık durumunda aktivite gösterir. Expresyon ve sekresyonu açlık ile düzenlenir. NPY hipotalamik hormonların PP familyası üyesi olan nöroendokrin bir proteindir. NPY birçok farklı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, drzbayraktutan@gmail.com

KOLESİSTOKİNİN

Kolesistokinin iştah üzerinde etkili olduğu bulunan ilk barsak hormonudur. Birçok biyoaktif formu vardır. 4 major formu CCK-8, CCK-22, CCK-33 ve CCK-58'dir. İnsan plazmasında bulunan baskın olan form CCK-33 formudur. CCK duodenum ve jejunumda bulunan intestinal enteroendokrin I hücrelerinden sekrete edilir. CCK salınımını uyaran en potent gıdalar yağ ve protein içeriği yüksek olan gıdalardır. Duodenumdaki safra asitleri ise CCK salınımını baskırlarlar.

CCK GPCR sınıfından olan CCK-1 ve CCK-2 reseptörleri üzerinden aktivite gösterir. Bu reseptörler aynı zamanda CCKA ve CCKB olarak da adlandırılır. CCKA baskın olarak barsakta ve CCKB beyinde yer almaktadır. Fakat her iki reseptör kranial sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır.

CCK'nın santral olarak uygulanması gıda alımını azaltmaktadır. İştah kontrolündeki bu etkisi birlikte leptin uygulanması ile güçlendirilir (4,10,33).

LEPTİN

Leptin hipotalamusun arcuat nükleusunda hipotalamik proopiomelanokortin (POMC) aktivitesini arttırarak ve NPY nöronlarının POMC üzerindeki inhibisyonunu azaltarak anoreksijenik cevaba neden olur. Leptin reseptör aktivasyonu Jak/STAT sinyal yolağı aktivasyonu ile PI3K ve AMPK aktivasyonuna yol açar (34-37).

Leptin gıda alımını sınırlayan ve enerji harcamayı arttıran peptid yapıda bir hormondur. Leptin aynı zamanda nöroendokrin regülasyon, inflamatuvar cevap, kan basıncı üzerinde de etkilere sahiptir. Leptin defekti ya da leptin reseptör defekti olan farelerde obezite ve enerji, hormonal ve immün sistemle ilgili bozukluklar gözlenmiştir (34-37).

KAYNAKLAR

1. Sembulingam K SP.(2012). Essentials of Medical Physiology. Sixth ed.
2. Wang R, Yuan J, Zhang C et al. Neuropeptide Y-Positive Neurons in the Dorsomedial Hypothalamus Are Involved in the Anorexic Effect of Angptl8. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018;11:451.
3. Kim KK. Understanding the Mechanism of Action and Clinical Implications of Anti-Obesity Drugs Recently Approved in Korea. *Korean journal of family medicine*. 2019;40(2):63-71.
4. W.King M (2014). *Integrative Medical Biochemistry*: Lange.
5. Ericson MD, Haskell-Luevano C. A Review of Single-Nucleotide Polymorphisms in Orexigenic Neuropeptides Targeting G Protein-Coupled Receptors. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(6):1235-46.
6. Zhang L, Hernandez-Sanchez D, Herzog H. Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. *Endocrinology*. 2019;160(6):1411-20.
7. Zhu P, Zhang Z, Huang X et al. RANKL Reduces Body Weight and Food Intake via the Modulation of Hypothalamic NPY/CART Expression. *International journal of medical sciences*. 2018;15(10):969-77.
8. Korucu B, Erten YT, Yeter HH et al. Hypothalamic Energy Regulatory Peptides in Chronic Kidney Disease. *Therapeutic apheresis and dialysis official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2019.
9. Zagmutt S, Mera P, Soler-Vazquez MC et al. Targeting AgRP neurons to maintain energy balance: Lessons from animal models. *Biochemical pharmacology*. 2018;155:224-32.
10. Williams KW, Elmquist JK JN. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. 2012;15(10):1350.
11. Perry RJ, Resch JM, Douglass AM et al. Leptin's hunger-suppressing effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(27):13670-9.
12. Guzman A, Hernandez-Coronado CG, Rosales-Torres AM et al. Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion. *Annales d'endocrinologie*. 2019;80(1):38-46.
13. Saito YC, Tsujino N, Abe M et al. Serotonergic Input to Orexin Neurons Plays a Role in Maintaining Wakefulness and REM Sleep Architecture. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:892.
14. Usui M, Kaneko K, Oi Y et al. Orexin facilitates GABAergic IPSCs via postsynaptic OX1 receptors coupling to the intracellular PKC signalling cascade in the rat cerebral cortex. *Neuropharmacology*. 2019;149:97-112.
15. Lau J, Farzi A, Qi Y, Heilbronn R et al. CART neurons in the arcuate nucleus and lateral hypothalamic area exert

- differential controls on energy homeostasis. *Molecular metabolism*. 2018;7:102-18.
16. Lawrence C, Fraley GS. Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic regulator of energy homeostasis and reproduction. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2011;32(1):1-9.
 17. Lawrence CB. Galanin-like peptide modulates energy balance by affecting inflammatory mediators? *Physiology & behavior*. 2009;97(5):515-9.
 18. Taylor A, Madison FN, Fraley GS. Galanin-like peptide stimulates feeding and sexual behavior via dopaminergic fibers within the medial preoptic area of adult male rats. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2009;37(2):105-11.
 19. Takenoya F, Hirako S, Wada N et al. Regulation of Feeding Behavior and Energy Metabolism by Galanin-like Peptide (GALP): A Novel Strategy to Fight Against Obesity. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(33):3926-33.
 20. Navarro G, Medrano M, Aguinaga D et al. Differential effect of amphetamine over the corticotropin-releasing factor CRF2 receptor, the orexin OX1 receptor and the CRF2-OX1 heteroreceptor complex. *Neuropharmacology*. 2019;152:102-11.
 21. Wang Y, Chen ZP, Yang ZQ et al. Corticotropin-releasing factor depolarizes rat lateral vestibular nuclear neurons through activation of CRF receptors 1 and 2. *Neuropeptides*. 2019:101934.
 22. Harris RB. Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models? *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2015;308(4):R250-65.
 23. Conde-Sieira M, Chivite M, Míguez JM et al. Stress Effects on the Mechanisms Regulating Appetite in Teleost Fish. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:631.
 24. Avila-Carrasco L, Pavone MA, Gonzalez E et al. Abnormalities in Glucose Metabolism, Appetite-Related Peptide Release, and Pro-inflammatory Cytokines Play a Central Role in Appetite Disorders in Peritoneal Dialysis. *Frontiers in physiology*. 2019;10:630.
 25. Yun S, Reyes-Alcaraz A, Lee YN et al. Spexin-Based Galanin Receptor Type 2 Agonist for Comorbid Mood Disorders and Abnormal Body Weight. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:391.
 26. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Journal of diabetes research*. 2019;2019:1365162.
 27. Fujiwara Y, Eguchi S, Murayama H et al. Relationship between diet/exercise and pharmacotherapy to enhance the GLP-1 levels in type 2 diabetes. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2019;2(3):e00068.
 28. Alhadeff R, Warshel A. A free-energy landscape for the glucagon-like peptide 1 receptor GLP1R. *Proteins*. 2019.
 29. Lofgren M, Holmberg E, Backstrom T et al. The additive effect of allopregnanolone on ghrelin's orexigenic effect in rats. *Neuropeptides*. 2019:101937.
 30. Shebanits K, Vasile S, Xu B et al. Functional characterization in vitro of twelve naturally occurring variants of the human pancreatic polypeptide receptor NPY4R. *Neuropeptides*. 2019:101933.
 31. Sakai H, Kai Y, Takase K et al. Role of peptide YY in 5-fluorouracil-induced reduction of dietary intake. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2016;43(8):753-9.
 32. Bagger JI, Holst JJ, Hartmann B et al. Effect of Oxynotomodulin, Glucagon, GLP-1, and Combined Glucagon +GLP-1 Infusion on Food Intake, Appetite, and Resting Energy Expenditure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(12):4541-52.
 33. Bitarafan V, Fitzgerald PCE, Little TJ et al. Effects of Intraduodenal Infusion of the Bitter Tastant, Quinine, on Antropyloroduodenal Motility, Plasma Cholecystokinin, and Energy Intake in Healthy Men. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2019.
 34. Misiak B, Bartoli F, Stramecki F et al. Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;102:362-70.
 35. Wasim M, Awan FR, Najam SS et al. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochemical genetics*. 2016;54(5):565-72.
 36. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(5):353-9.
 37. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE et al. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(6):473-87.