

Besin Alımı ve Enerji Dengesi

Food Intake and Energy Regulation

Gülcan Arusoğlu¹, Gülden Köksal²

¹ İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Enerji alımının düzenlenmesinde, hipotalamus, gastrointestinal sistem, beyaz ve kahverengi yağ dokusu ile kaslar rol oynamaktadır. Enerji dengesinin sürdürülmesi karşılıklı olarak etkileşen karmaşık ve dinamik bir süreç ile sağlanmaktadır. Bazı genetik ve hormonal etmenler de insanın yeme davranışında etkilidir. Son yıllarda, sindirim sisteminden salgılanan peptid türündeki kolesistokinin (CCK), peptid YY (PYY), glukagon benzeri peptid- 1 (GLP-1) ve ghrelin gibi hormonların doyumluk sinyalleri oluşturduğu ve dolayısı ile bunların etkisi ile besin alımının denetlendiği bildirilmiştir. Bu nedenle potansiyel olarak obezitede görülen postprandiyal iştah hormon değişimlerinin, iştahı veya yeme davranışını değiştirdiği ile ilgili veriler net olmamakla birlikte şüana kadar peptidlerin vücut ağırlığı kaybında ve ağırlığın korunmasında etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Besin alımı, enerji düzenlenmesi

ABSTRACT

In the regulation of energy intake, hypothalamus, gastrointestinal tract, white and brown adipose tissue and muscle play a role. Sustaining energy balance is provided by a complex and dynamic process. Some genetic and hormonal factors are effective in human eating behavior. In recent years, it has been reported that gastrointestinal (GI) peptide species, such as peptide YY (PYY), ghrelin, glucagon like peptide-1 (GLP-1) and cholecystokinin (CCK) occurs signals of satiety and these lead the control of food intake. Therefore, the data of that these hormones' potential fluctuation have an effect on changes of eating behaviour or appetite is not clear in obesity. Besides, whether these peptides are effective in the protection and loss of body weight is still unknown.

Keywords: Food intake, energy regulation

GİRİŞ

Günümüzde dünyanın birçok ülkesinde bir sağlık tehdidi haline gelen obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, bütün yaş gruplarını ilgilendiren, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı giderek artan, psikolojik ve sosyal açıdan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bugün dünya çapında vücut ağırlık kontrolü ile mücadele ergenlerde ve çocuklarda artmaya başlamıştır. Dahası obezite zeminini hazırladığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, inme ve koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesi açısından son derece önemli bir risk etmeni oluşturmaktadır (1).

Son zamanlarda bağırsağın enerji homeostazındaki nöroendokrin rolü dinamik ve hızla gelişen, uluslararası birçok araştırmacının üzerinde durduğu bilimsel bir araştırma alanıdır. Vücudun harcadığı enerji, beslenme ile alınan enerji sayesinde dengelenmektedir (2). Besin tüketiminin düzenlenmesi için beynin iştahı düzenlemesi gerekmektedir (3,4). İştah yiyeceklere karşı duyulan bilinçli bir istek olarak tanımlanmaktadır (5). Yemek yemenin başlatılmasında, öğrenilmiş davranışlar, vücuttan gelen uyarılar, besinlerin görünümü, kokusu, lezzeti, psikolojik etkiler, sosyal ortam ve çevre değişiklikleri hormonlarla ilgisi olmayan önemli etmenlerdir (6).

İletişim/Correspondence:

Yard. Doç. Dr. Gülcan Arusoğlu

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: arusoglugulcan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.07.2014

Kabul tarihi/Accepted: 24.03.2015

Nörohormonal bağırsak-beyin etkileşimleri enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Enerji alımını azaltan (anoreksijenikler) ve artıran (oreksijenikler) olmak üzere birtakım moleküller bulunmaktadır (5).

Enerji alımı ve harcanması arasındaki karmaşık denge vücut ağırlığının devamlılığını sağlamaktadır (2). Enerji dengesinin devamlılığı, karşılıklı olarak etkileşim halinde olan dinamik bir süreç ile sağlanmaktadır (8). Enerji dengesi beyinde hipotalamus tarafından düzenlenmektedir (2,4). Besin alımının kısa dönem kontrolü başta gastrointestinal sistem (GIS) olmak üzere santral sinir sistemi (SSS), adrenal bezler ve pankreas tarafından sağlanır. Besin alımı ve enerji harcaması ile oluşan enerji dengesinin fizyolojik olarak düzenlenmesi geri bildirim sistemi ile gerçekleşmektedir. Diğer klasik nöroendokrin döngülerinden farklı olarak bu sistemde hipofiz önemli bir yer almamakta, hipotalamik merkezler daha önemli bir rol oynamaktadır (2). Kısacası iştah düzenlenmesinin özü bağırsak-beyin ekseninde yer almaktadır (4).

Bu nedenle bu yazı, enerji alımı ve/veya harcanması arasındaki dengenin nasıl düzenlendiğinin, düzenleyici birtakım mekanizmalar ve enerji metabolizmasına katkı veren moleküller açısından da obez hastaya yaklaşımın iyi bilinmesi açısından bizlere ışık tutmaktadır.

Beslenme Davranışı

Doyma, öğünü sonlandırmayı hedefler. Böylelikle öğün büyüklüğü sınırlanır. Tokluk veya doyunluk sinyali ise bir sonraki öğüne geçmeyi etkileyen postprandiyal olayları etkiler, bu şekilde aynı zamanda öğrenme alışkanlıklarının da etkilendiği öğünlerin sıklığı düzenlenmektedir. Doyunluk, yenilen yiyeceğin mekanik ve kimyasal özelliklerine göre bağırsaklardan salınan nöral ve humoral sinyaller serisinin koordinasyonu sonucunda oluşur. Bu sinyaller tokluk sinyalleri olarak nitelendirilse de hatalıdır çünkü birçoğu bir sonraki öğünü sonlandırır, sonraki öğünün başlangıcını geciktirmez veya öğünler arası

gecikme olursa yiyecek alım miktarını etkilemez (4).

Kısa dönem besin alımının kontrolü, açlık, iştah ve tokluğu yöneten etmenlerle ilgilidir (2). Tokluk yemek sonrası fazla yenilen besinin depolanması ile ilgilidir. Açlık ise depolanan besin öğelerinin enerji gereksinmesi için mobilizasyonunu yansıtır. Kısa dönem doyunluk, mide doluluğu veya distansiyon gibi fiziksel ölçümler ile ilişkilidir (9). Uzun dönem besin alımının kontrolünde leptin, adiponektin, rezistin ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi endokrin ve parakrin mediyatörler salgılayan yağ dokusu rol oynar (4,5). Kolesistokinin, GLP-1 ve bombesin gibi akut doyum sinyalleri işlevi içerisinde, pilorik baskının değişmesi, mide motilitesi, gastrik boşalmayı geciktiren ve gastrik distansiyonu artıran mide kaslarının gevşemesi yer almaktadır (9,10). Besin alımı bu nedenle öğün miktarı, öğün sıklığı ve öğünün sonlandırılması ile açıklanır (10).

Mayer'in (11) 1955 yılı raporunda yaptığı tartışmaya göre glukostatik teori kısa dönem besin alımı ve açlığın kontrolünde rol alırken, lipostatik mekanizmalar uzun dönem enerji dengesi ve vücut ağırlığının kontrolünü regüle etmektedir. Gastrointestinal sistemde midenin distansiyonu, gerilme reseptörlerini ve mekano reseptörleri aktive ederek beyne doyunluk sinyalleri ulaştırır. Mide kendi başına besinler için sınırlı bir depo görevi yapar. Açlığın ve öğüne başlamanın biyokimyasal temeli bu biyokimyasal süreci kontrol eden sinyaller tanımlandıktan sonra besin alımının kontrolü, glukostatik (12), lipostatik (13) ve aminostatik teorilerinin (13) ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu modeller, vücut yağ depoları ve/veya beslenme durumuna uygun oranlarda oluşan ve dolaşımda yer alan lipid, protein ürünleri ve lipidler gibi etmenlerin beyne sinyal gönderdiği ve bu sinyallerin enerji alımı ve harcaması ile ilgili değişimleri ortaya çıkardığını ileri sürer (13). Tüm bu teoriler glukoz geri alımı ve kullanımının açlık, tokluk, bedenin enerji dengesinin düzenlenmesinin kontrolünde ayrıcalıklı bir rol oynamaktadır (11).

Gastrointestinal Sistem (GIS)

Çok sayıda sinyalin orijini olan GIS, açlık, besin alımı ve doyunluğun düzenlenmesine destek vermek ve etkilemek için hareket eder. Gastrointestinal sistemin stimülasyonu, vagal afferentlerin aktivasyonuna veya bağırsak peptidlerinin salınmasına yol açmaktadır (14). Gastrointestinal sistemde pek çok peptid sentez edilmektedir. Birçoklarının GIS işlevini düzenlemedeki etkileri bilinmesine rağmen, şu an fizyolojik olarak yeme davranışını etkiledikleri ispatlanmıştır (15). Sinyallerle birleşen bu iki etki adiposit gibi bedenin farklı bölümlerinden oluşur, duyuşsal ve bilişsel etkilerle yeme davranışını etkiler (14).

Sindirim sistemi ve yağ dokusu gibi periferik dokulardan ve santral SSS'nin çeşitli bölgelerinden gelen uyarıların koordinasyonu ve uygun yanıtın oluşturulmasında hipotalamus anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden, dolayısıyla beslenme davranışının oluşmasına katkı veren leptin, ghrelin, nöropeptid Y, oreksinler, proopio melanokortin türevleri (POMC), noradrenalin, agouti-ilişkilili protein (AgRP), kannabinoidler, kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART), kolesistokin, insülin, glukagon, kortikotropin salıcı faktör (CRF) ve kortikosteroidler, serotonin, galanin, galanin benzeri peptid (GALP), bombesin ve onun insandaki homoloğu olan gastrin salgılatıcı peptid, opiyatlar, nörotensin, nitrik oksit gibi çok sayıda nöromedyatör ve hormon, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozu faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), siliyer nörotrofik faktör gibi çok çeşitli sitokinler tanımlanmıştır (8) (Şekil 1).

Sirküle olan adipozite sinyalleri vücut yağ depoları ile (örneğin insülin veya leptin gibi) orantılı olarak veya ters orantılı olarak (örnek adiponektin) üretilirler. Bu adipozit sinyalleri uzun dönem enerji dengesini yansıtır (Şekil 1) ve ayrıca kısa dönem enerji dengesini etkileyen merkezi sinyallerin düzenlenmesini etkiler (günlük enerji alımı ve harcaması). Merkezi efektör sinyalleri, adipozite sinyalleri ve doyunluk sinyallerinden girdi alır ve bunu beynin farklı diğer bölgelerine gelen sinyaller ile bütünleştirir. Bu arada öğrenme, alışkanlıklar, sosyal durum, stres, duygular gibi pekçok diğer etmen, metabolik etmenlerle birleşerek besin alımı etkilenir (16). Bunun uzun dönem olumlu veya olumsuz enerji dengesinin yeme davranışını ayarladığı düşünülmektedir. Adipozit sinyallerin azalmış düzeyi (ör. leptin, insülin), doyunluğu uyaran girdi sinyallerinin (17) etkisini azaltmaktadır (Şekil 1). Bu durum ise, artmış katabolik ve anabolik yolları ve tüm beslenme uyarılarını azaltarak enerji harcamasını azaltmaktadır (17). Adiponektinin bu yollar üzerindeki etkisi hala bilinmemektedir. Bu nedenle kısa dönem öğün düzenlenmesi, sosyal, psikolojik, çevresel ve fizyolojik sinyallerden etkilenmektedir. Uzun süre yarı açlık durumunda olanlarda dinlenme metabolik hız (DMH) düşüktür. İki haftalık açlık döneminde DMH'nın yaklaşık %15 düştüğü bildirilmiştir. İnsanlar aşırı yemeğe başladıktan sonra bir süre hızla ağırlık kazanırlar, daha sonra DMH eski düzeyine döner (2).

Enerji homeostazi adipoz doku, pankreas ve GIS tarafından kontrol edilir. Barsaktan salınan periferik sinyaller içerisinde peptid

Tablo 1. Gastrointestinal hormonlar (18)

Peptid	Etki	Salındığı yer	Salgılatan
CCK	Safra kesesi kontraksiyonunu stimüle eder. Pankreatik enzim sekresyonunu stimüle eder. Pankreatik bikarbonat sekresyonu sağlar. Ekzokrin pankreas büyümesini sağlar. Gastrik boşalmayı inhibe eder.	Duodenum Jejunum	Peptidler Aminoasitler Yağ asitleri >8 C uzunluğunda
Peptid YY	İleumun baskılanması (ileal brake)	Ileum	Yağ asitleri Glukoz
Ghrelin	Besin alımı ve BH salınımını artırır	Gastrik endokrin hücrelerinden	Açlık
GLP-1, GLP-2	Proliferasyonu artırır, apoptozisi azaltır, Motiliteyi azaltır	GI endokrin hücrelerinden	Besin ögesi sindirimi

CCK: kolesistokin, BH: büyüme hormonu, GLP: glukagon benzeri peptid

ghrelin, PYY ve doyum etkisi için CCK, GLP-1, bombesin ve somatostatin yer almaktadır (19).

Bağırsak Peptidleri

Kolesistokinin (CCK): Besin alımını inhibe eden, doymayı ve olasılıkla doyunluğunu erken sağlayan bir hormondur. Ayrıca dışarıdan verildiği zaman kemirgenlerde beslenmeyi inhibe eden ilk hormondur (20). Kolesistokinin, yapısal olarak gastrine bağımlıdır ve birçok moleküler formda farklı aminoasit numaraları ile bağlıdır. CCK-8, CCK-33, CCK-39, CCK-54 buna örnek olarak verilebilir (21). Temel olarak kolesistokinin, duodenum ve jejunumda bulunur (21).

Özellikle yağlardan ve proteinden zengin besinlerin alımı, duodenal mukoza hücrelerinden CCK salınımını uyarır. Bu da vagus üzerindeki ve midenin pilor bölgesindeki CCK-A tipi reseptörleri aktive eder (15). CCK, kan-beyin bariyerini geçemez. Uyarı, vagusun afferent lifleri ile beyin sapındaki nukleus traktus solitariusa gelir ve buradan paraventriküler çekirdeğe yayılır. Bu nukleus doyunluk hissini sağlar (doyunluk merkezi). CCK ayrıca safra kesesi ve pilor kasılmalarını uyarır ve pankreastan proteaz salınımını artırır (20).

Kolesistokinin ince bağırsaktan postprandiyal olarak salgılanır ve CCK1 reseptörü aracılığı ile işlev görür (20). İnsanlarda CCK gastrik boşalmayı inhibe eder. Öğün miktarı ve enerji alımını azaltır ve pankreatik, hepatik ve safra kesesinin sindirimine yardımcı olmak için enzim sekresyonunu etkiler (9,10,22). Dışarıdan CCK uygulaması öğün öncesinde en geç >15 dakikada uygulandığında öğün miktarını azaltmaktadır (23). Öğünler arası uygulandığında ise öğünler arasındaki aralıklar etkilenmemektedir (24). Dışarıdan CCK yeme öncesinde uygulandığında öğün miktarını azaltmaktadır. Birkaç gün süre ile devam edildiğinde öğün miktarına bağlı tamamlayıcı artışlardan dolayı toplam besin alımı ve vücut ağırlığını etkilememektedir (24).

Peptid YY 3-36 (PYY3-36): İnce ve kalın bağırsaklardaki endokrin L hücrelerinden yemeğe yanıt olarak salınır. Nöropeptid Y ailesindedir ve her iki ucunda tirozin kökleri bulunur. İştahı

baskılamaktadır, periferik verilmesi besin alımında aşırı azalmaya yol açar. Dolaşımdaki PYY, PYY1-36 ve PYY3-36 olmak üzere iki temel formda bulunur. Bağırsak ve dolaşımdaki ana formu 3-36'dır. Obezlerde PYY düzeylerinin düşük olması PYY eksikliğinin obezite etiyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir (15). Obezlerdeki düzeyler normallerin 1/3'ü kadardır. Bu nedenle PYY'nin obezite tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir. PYY, kemirgenlerde ve insanlarda fizyolojik yoğunluklarda besin alımını inhibe ettiğinden obezite tedavisindeki değeri araştırılmaktadır (20).

Peptid YY (PYY) 3-36 GIS'deki intestinal L hücrelerinden daha çok proteine yanıt olarak salınmaktadır (25). Bağırsaklar boyunca GIS'indistal bölümünde en yüksek doku düzeylerinde bulunur (26). Besin alımından 1-2 saat sonra en yüksek düzeyde bulunur, postprandiyal olarak 4-6 saat süre ile yüksek düzeyde bulunur, postprandiyal PYY yüksekliği öğün miktarı ile orantılıdır (25). İştahın düzenlenmesinde ileri sürülen rolüne ilave olarak PYY, gastrik boşalmayı azaltmakta ve gastrointestinal geçişi geciktirmektedir (27). Peptid YY, doyunluğa aracılık eden önemli bir etken olarak gözükmemektedir.

Peptid YY, kolon, rektum, ileum gibi GIS'in L hücrelerinden, daha çok distal bölümlerde artan doku düzeyi ile birlikte salınır. PYY salınımı enerji alımı ile ilişkili bulunmuştur. 1-2 hafta öğün sonrasında yükselen bir plato gösterir ve 6 saat boyunca yükselmiş olarak kalır. Enteresandır ki plazma PYY düzeylerindeki yükselme, besin öğeleri hemen barsağın distal bölümünün L hücreleri ile temasa geçmeden önce ve besin alımından sonra hızlıca olur. Bu başlangıçta PYY salınımının nöral refleks sonucu olabileceğini düşündürür ancak yine de besin öğeleri ile doğrudan teması daha sonra rol oynayabilir. Besinlerin toplam enerjisine ilave olarak makrobesin öğeleri bileşimi, dolaşımdaki PYY düzeylerini etkilemektedir. Karbonhidrat veya proteinlere göre yağın eşit miktarda enerji ile alımı plazma PYY'de daha fazla bir yükselmeye yol açmaktadır. Dolaşımdaki PYY düzeyleri, gastrik asit, CCK, lüminal safra tuzları, bombesin, insülin benzeri

büyüme faktörü, kalsitonin, gen ilişkili peptid gibi PYY sinyallerini yükselten diğer sinyallerden de etkilenmektedir ancak glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) düzeylerini düşürmektedir. Pankreatik peptidlerden farklı olarak gastrik distansiyonun etkisi söz konusu değildir (28).

PYY3-36 büyük bir afinite ile presinaptik otoinhibitör Y2 reseptörlerine bağlanır ve potent periferik aktif anorektik sinyali oluşturur. PYY1-36 ve PYY3-36'nın açlık ve besin alımı sonrasında dolaşımdaki oranları kesin olmandır (28).

Ghrelın: Ghrelın kelimesi “ghre” yani büyüme ve “relin”, büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamındaki iki kelimenin birleşimi sonucu oluşmuştur. Ghrelın 1996'da keşfedilmeden önce reseptörü tanımlanmıştır. Reseptörün tanımlanmasından sonra bunun endojen ligandı (molekül) olan ghrelın tanımlanmıştır (29).

Ghrelın, 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (29) tarafından büyüme hormonu salgılatıcı tip 1a reseptörünün endojen ligandı (molekül) olarak mideden izole edilmiştir. Ghrelın hormonunun açılınmış şekli biyolojik aktivite gösterebilmektedir (30). Dolaşımdaki ghrelının çoğu midedeki oksintik bezinde ve ince bağırsaklarda bulunan X/A-benzeri hücrelerden salgılanmaktadır (31). Bununla birlikte hipofiz ve hipotalamus ile pankreas, plasenta, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, immün sistem ve kas gibi birçok periferik dokuda az miktarda ghrelın üretildiğine dair bulgular vardır. Dolaşımdaki ghrelın, kan-beyin bariyerini geçerek beyne girebilmektedir (16). Ghrelın bir polipeptid olup endojen büyüme hormonu salgılanmasında rol oynar (32).

Ghrelın 28 aminoasit yapısında mide, duodenum, çekum ve kolonda bulunan oksintik hücreler tarafından üretilen asılınmış bir peptittir (30). Ghrelının bir akut yeme başlatıcısı olduğu bildirilmektedir ve dolaşımda ilk tanımlanan açlık hormonudur. Ghrelın bir üst gastrointestinal peptittir ve tek bilinen oreksijenik hormondur (33). Büyüme hormonu endojen ligand (molekül) olarak işlev yaptığında ghrelın sekresyonunu stimüle eder. Ayrıca önemli bir düzenleyici peptid olarak besin alımında, vücut ağırlığının ve adipositlerin

düzenlenmesinde, endokrin pankreatik işlevde, glukoz metabolizmasında ve ovaryan işlevde rol alır (32,34).

Ghrelın multifaktöryel bir hormondur. SSS'deki ve periferik bölgelerdeki ghrelın reseptörünün aktivasyonu immünolojik, kardiyolojik, onkolojik, reproduktif, nöroendokrinolojik, metabolik, gastroenterik sistemlerde, ağrı eşliğinde, uykuda, hafıza ve davranışlar olmak üzere birçok farklı etkilere aracılık etmektedir (29).

Plazma ghrelın düzeyi, açlıkla artmakta ve gün içerisinde spontan olarak değişmektedir. Saat sabah 9.00'da en yüksek düzeye çıkan plazma ghrelın düzeyi, öğleden sonra devamlı bir şekilde düşerek saat 2.00'de en düşük düzeye iner ve sonra tekrar yükselmeye başlar. Yemek saatlerinden 1-2 saat önce yükselen plazma ghrelın düzeyi, yemekten sonra bir saat içerisinde düşer. Karaciğer ve böbreklerde metabolize edilen ghrelının, plazmadaki yarı ömrü 30 dakikadır (35).

Ghrelının, safra kesesi sekresyonunu, bağırsak motilitesini ve pankreatik sekresyonu azaltması veya inhibisyonu gibi ilave etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre ghrelın düzeyleri postprandiyal artış ve düşüş göstermekte ve ghrelın verilmesiyle açlık ve besin alımı uyarılmaktadır (36).

Önemli çalışmalar ghrelının öğün zamanı açlık ve besin alımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Ghrelın 24 saat süre ile öğün zamanlarında uygulanarak ölçüldüğünde, öğün sonrası ghrelın baskılanması hemen bir önceki öğünün enerji içeriğine bağlı olmaktadır (25). Öğün sonrası açlıkta azalma ve doyunlukta artma ile ilişki göstermektedir. Bu durum öğün başlangıcı ve doyunluk ile ilgili potansiyel rollerinin olduğunu düşündürmektedir. Bir önceki öğünlerin toplam enerji içeriği ile bir sonraki öğünün hemen yenmesinin öncesinde ghrelının yükselişi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (38). Bu durum preprandiyal ghrelın piklerini düşürerek kümülatif enerji alımına katkı vermektedir şeklinde düşünülebilir.

Ghrelın ve sentetik ghrelın benzerleri (ghrelın mimetikleri büyüme hormonu salgılanmasını

uyaranlar) besin alımını ve yağ miktarını artırır. Ghrelinin doyumluk üzerinde periferik iştah düzenleyici etkisinin olduğu ile ilgili güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Ghrelin veya sentetik analogları kaşeksi veya anoreksi gibi durumlarda besin alımını artırır. Aksine ghrelinin GHS-R'ler üzerine etkisinin antagonistleri obezite tedavisinde yardımcı olabilir (20). Ghrelin, büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder (29).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Obezite, dünyada giderek artmakta olan en önemli sağlık sorunudur. Çok büyük sosyo ekonomik yük ve halk sağlığı yükü oluşturan obezite epidemisi ile ilgili pekçok görüş ileri sürülse de, son zamanlarda yerini doğal doyumluk mekanizmalarına bırakmıştır. Yemek yeme eylemi, sinir sistemi dışında hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Görüldüğü üzere pekçok peptid GIS'den sentez edilir ve salınır. İlgili hormonların her ne kadar gastrointestinal işlevleri düzenleme konusundaki rolleri bilinse de şu anki yeme davranışını fizyolojik olarak etkilediği, nörohormonal bağırsak-beyin sinyalleme enerjisi homeostazını nasıl düzenlediği son yıllarda artık iyi bilinmektedir.

Hipotalamus, enerji homeostazını düzenlerken, mekanik sinyalleri ve görsel, duyuşsal ve koku, görünüm, besinlerin sosyal yapısını da rol alan periferden gelen sinyalleri birleştirir. Beynin diğer bölgeleri ise ya arkuat nükleustan, nöronal projeksiyondan sinyaller birleştirir veya nöral ve GIS'den hipotalamusa hormonal veya nöral sinyallerin yerini alır.

Kan ghrelin miktarlarındaki artış, beden kütle indeksi düştükçe daha da belirginleşmektedir. Öğün sonrasında ghrelin, CCK ve PYY'deki postprandiyal değişimler obezitede kısmen veya tamamen değişebilmektedir. Bu değişimler ağırlık kaybını desteklemek üzere negatif enerji dengesini uyararak için telafi edici değişimler olarak ifade edilebilir.

Son olarak, doyumluğa katkı veren GI peptidleri için iki ilave genelleme yapılabilir. İlki, enerji dengesi ile ilgili homeostazın oluşumunda, GIS'de sentez edilen ilgili peptidlere ilave olarak

beynin farklı bölgelerinde de tüm bu peptidlerin tamamı olmasa da pekçoğu sentez edilmektedir. İkincisi de, gastrik peptid olan ghrelin dışında, bu sinyallerden herhangi biri arttığında net olarak öğün miktarı azalmaktadır. Sadece ghrelin açlık sonrası veya hemen yemek öncesinde arttığında öğün miktarı artar. Diğer peptidlere benzer olarak ghrelin de midenin yanısıra beyinde sentez edilmektedir.

Son veriler bağırsak hormonlarının öğün zamanı ve miktarını düzenleyen mekanizmalar olduğu yönünde birleşmiştir. Bu nedenle bu hormonlar vücuttaki enerji homeostazını oluşturması açısından iyi değerlendirilmesi gerekir. Sözü edilen hormonlar gelecekte güvenli ve mantıksal ilaç kullanımı için yeni bir hedefe doğru ilerlemektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. Hum Reprod Update 2006;12(5):585-601.
2. Baysal A. Beden ağırlığının denetimi. (Eds: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Kutluay Merdol T ve ark.). Diyet El Kitabı. 5. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Basın ve Yayımlar San.Tic.Ltd. Şti, Ankara, 2011, s. 39-65.
3. Baysal A. Besin alımını etkileyen hormonal ve genetik faktörler:şişmanlık ilintisi. Beslenme ve Diyet Dergisi 2005.
4. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007;117(1):13-23.
5. Ünal F. İştahsız Çocuklara Klinik Yaklaşım. Güncel Pediatri 2011;9:79-84.
6. Arusoglu G KG. İştah kontrolüne genel bakış: iştah kontrolüne ilişkin teoriler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2014;10(3):1-4.
7. Arusoglu G KG, Cinar N, Tapan S, Aksoy DY, Yıldız BO. Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive. J Clin Endocrinol and Metabolism Nov 2013;98(11):4475-4482.
8. Gültekin H, Şahin, S., Budak, N. Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2004 2008;13(1):77-87.
9. Degen L, Matzinger D, Drewe J, Beglinger C. The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. Peptides 2001;22(8):1265-1269.
10. Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;285(5):R992-998.

11. Chaput J, Tremblay A. The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes. *Int J Obesity* 2008;33(1):46-53.
12. Bray GA. Static theories in a dynamic world: a glucodynamic theory of food intake. *Obes Res* 1996;4(5):489-492.
13. Lopez M, Tovar S, Vazquez MJ, Williams LM, Dieguez C. Peripheral tissue-brain interactions in the regulation of food intake. *Proc Nutr Soc* 2007;66(1):131-155.
14. Levitsky DA. The control of food intake and the regulation of body weight in humans. *Appetite and Food Intake: Behavioral and Physiological Considerations* 2008:21-42.
15. Wren A, Bloom S. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007;132(6):2116-2130.
16. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(1):G7-13.
17. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, Woods SC, Porte Jr D, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Research* 1999;848(1-2):114-123.
18. Klein S CS, Alpers D. *Alimentary Tract in Nutrition*. 10th ed. Philadelphia, USA: LWW; 2006.
19. Schwartz GJ. Biology of eating behavior in obesity. *Obes Res* 2004;12 Suppl 2:102S-106S.
20. Orhan Y, Bozboru A. *Obezite*. Vol 1. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.; 2008.
21. Huda M, Wilding J, Pinkney J. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 2006;7(2):163-182.
22. Ballinger A, McLoughlin L, Medbak S, Clark M. Cholecystokinin is a satiety hormone in humans at physiological post-prandial plasma concentrations. *Clin Sci (Lond)* 1995;89(4):375-381.
23. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973;84(3):488-495.
24. West DB, Greenwood MR, Sullivan AC, Prescod L, Marzullo LR, Triscari J. Infusion of cholecystokinin between meals into free-feeding rats fails to prolong the intermeal interval. *Physiol Behav* 1987;39(1):111-115.
25. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, et al. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab* 2006;4(3):223-233.
26. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985;89(5):1070-1077.
27. Imamura M. Effects of surgical manipulation of the intestine on peptide YY and its physiology. *Peptides* 2002;23(2):403-407.
28. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005;85(4):1131-1158.
29. Kojima M. HH. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
30. Dabak ÖD KT. Ghrelin ve Metabolik Etkileri. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*. 2008.
31. Sachs G, Zeng N, Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells. *Annu Rev Physiol* 1997;59:234-256.
32. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):235-254.
33. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):659-667.
34. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2003;88(2):879.
35. Nakazato MI, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409(6817):194-198.
36. Harmancı A, Yıldız BO. Polikistik Over Sendromu: Patogenez ve Metabolik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2011;4(1):24-34.
37. Purnell J, Cummings D, Weigle D. Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *Int J of Obes* 2006;31(2):385-389.
38. Leidy H, Williams N. Meal energy content is related to features of meal-related ghrelin profiles across a typical day of eating in non-obese premenopausal women. *Horm Metab Res* 2006;38(5):317-322.