

## Obezite ve Gastrointestinal Sistem İlişkisi

Abdurrahman ŞAHİN<sup>1,a</sup>, Mehmet YALNIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

Obezite epidemisi, hızla dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmektedir. Son 30 yılda, gastrointestinal hormonların, obez bireylerde iştah ve enerji dengesinin düzenleyicileri olarak önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla anlaşılmıştır. İntestinal mikrobiyota da obezite, obezite ile ilişkili inflamasyon ve metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu derlemede, enterik hormonların ve intestinal mikrobiyotanın, yeme davranışı, enerji tüketimi ve metabolizma gibi obeziteyi ortaya çıkaran patofizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkileri tartışılmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Obezite, Barsak-Beyin Aksı, Enterik Hormonlar, İntestinal Mikrobiyota.

### ABSTRACT

#### Relation between Obesity and the Gastrointestinal System

The obesity epidemic is rapidly becoming one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Over the past 30 years, gastrointestinal hormones have been increasingly understood to have an important role as regulators of appetite and energy balance in obese individuals. Intestinal microbiota also plays a significant role in the development of obesity, obesity-associated inflammation and metabolic syndrome. In this review we discuss the effects of enteric hormones and intestinal microbiota on the pathophysiological mechanisms revealing obesity, including ingestive behavior, energy expenditure and metabolism.

**Keywords:** Obesity, Gut-Brain Axis, Enteric Hormones, Intestinal Microbiota.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre, tüm dünyada erişkinlerin %13'ünün obez, %39'unun ise aşırı kilolu oldukları hesaplanmıştır ve bu oranlar bir pandemiye işaret etmektedir (1, 2). Dünyada görülme sıklığı giderek artan obezite, yaşam süresini kısaltan ve önemli tedavi maliyetlerine neden olan tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, meme kanseri, kolon kanseri, depresyon, infertilite, uyku apnesi, osteoartrit ve inme gibi birçok hastalık ile ilişkilidir (3). Çağımızın hastalığı olarak kabul edilen obezite, pozitif enerji dengesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Enerjinin harcanması genel enerji dengesinin önemli bir belirleyicisi olmasına karşın, aşırı enerji alımı genellikle obezitenin başlıca belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (4).

Beyin, özellikle de hipotalamus, iştahın ve vücut ağırlığının belirlenmesinde temel koordinatörüdür. Hipotalamusta bulunan arkuat nükleus, paraventriküler nükleus, ventromedial nükleus, dorsomedial nükleus ve lateral hipotalamik alan enerji homeostazının sağlanmasında önemli rol oynar (5). Farklı hipotalamik nöronlar, açlık veya tokluk hislerini uyarmak için spesifik

nöropeptitler ve sinyal yollarını kullanırlar. İştahın düzenlenmesinde hipotalamustaki en önemli bölgelerden birisi arkuat nükleustur. Arkuat nükleustaki nöronlar ve bu alandaki reseptörler, açlık ve tokluk hislerini düzenlemede hipotalamustaki diğer çekirdekler de dahil olmak üzere beynin diğer alanlarını kontrol ederler. Öğünü takiben endokrin sinyaller tarafından uyarılan iştah azaltıcı (anoreksijenik) nöronlar, iştahı bastırıp tokluğu indükleyen impulslar üretir. Bu nöronlar, etkilerini pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetaminle düzenlenmiş transkript (CART) isimli iki nöropeptidin üretimini, post-translasyonel modifikasyonunu ve salınımını artırarak gerçekleştirir. Açlık durumunda ise, arkuat nükleustaki iştah artırıcı (oreksijenik) nöronlar, açlık duygularını indüklemek için agouti-ilişkili peptidi (AgRP) ve nöropeptid Yyi (NPY) kullanır (6).

Bunun yanında, gıda alımı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde periferik ve merkezi sinir sisteminde pek çok sinyal sistemi de rol almaktadır (7). Bu sinyaller, uzun dönem adipoziteyi belirleyen, sürekli olarak salınan leptin ve insülin ilişkili tonik sinyaller ve bireyin

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Abdurrahman ŞAHİN, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Tel: 0424 233 3555  
Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018  
e-mail: arahmansmd@yahoo.com  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

sindirim durumu ile ilişkili, fluktuasyon gösteren ve kısa süreli, epizodik sinyalleri kapsar. Gastrointestinal sistem (GİS), alınan besinlerin ilk etkileşim yeri olarak, bu epizodik sinyallerin çoğundan sorumludur ve beyine alınan gıda miktarı ve bileşimi ile ilgili önemli bilgileri iletir (8). Enerji dengesinin sürdürülmesinde, beyin ile GİS arasındaki bu etkileşim hayati olup, GİS kaynaklı bu sinyaller, doyumluk sinyalleri olarak adlandırılır. Bu sinyaller sadece enerji alımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda enerji harcanmasını da kontrol eder.

### **Barsak-Beyin Aksı**

Barsak-beyin aksı, GİS ve sinir sistemi arasındaki bağlantıları tanımlayan dinamik iki yönlü bir nöroendokrin sistemdir ve intestinal mikrobiyota, enterik sinir sistemi, parasempatik ve sempatik sinir sistemleri, santral sinir sistemi, nöroendokrin bağlantılar, humoral yolaklar, sitokinler, nöropeptidler ve sinyal moleküllerinden oluşmaktadır (9). Barsak-beyin aksı, besinlerin alınması ve gastrointestinal yoldan geçişini belirleyen kısa süreli tokluk ve açlık yanıtlarını düzenleyerek, sindirim ve enerji depolanmasının etkinliğini sağlar. Bu aks aynı zamanda, kan glukoz seviyelerinin, adiposit fonksiyonunun ve enerji harcamasının düzenlenmesinde ve bir öğünün ardından enerji homeostazının sürdürülmesinde de önemli bir role sahiptir.

Beyin ve GİS arasındaki iletişim üç ana yolla sağlanmaktadır: vagal afferent nöronlar ile taşınan nöronal mesajlar, GİS hormonları ile taşınan endokrin mesajlar ve sitokinler tarafından taşınan immün mesajlar. Gıda alımı sonrası, gastrointestinal lümeninde besinlerin bulunması, beyini oluşturan beslenme durumu değişiklikleri yönünden bilgilendirecek kompleks nöral ve hormonal yanıtları başlatır. Gastrointestinal sistem, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarının visseral afferent sinir liflerinden zengin olup, oluşan nöronal sinyaller arka beyine ve hipotalamusu da kapsayan ön beyin bölgelerine iletilir. Ayrıca, GİS, spinal kordda bulunan kadar nöron içeren ve beyin ve diğer organların yokluğunda dahi tüm temel fonksiyonlarını yerine getirebilecek kapasitede kendi enterik sinir sistemine sahiptir (10).

Gastrointestinal lümeninde enteroendokrin hücreler olarak isimlendirilen özelleşmiş hücreler bulunur. Enteroendokrin hücreler, bağırsak epitelinin %0.1-1'ini oluşturur ve mideden rektuma kadar tüm GİS bölgelerinde bulunan bu hücreler vücudun besin alımına cevabını düzenler (11). Bu hücreler alınan gıdaların bileşimini, emilim hızını ve bağırsak mikrobiyal metabolizma ürünlerini tespit etmek için intestinal lümen ile doğrudan temas halinde olacak şekilde yerleşmişlerdir. Bu hücreler, lümen içerisindeki besin içeriğini algılayarak hormonları ve parakrin faktörleri salgılar. Bu faktörler ve hormonların gastrointestinal sistem içerisinde sindirim sürecini otokrin ve parakrin etkileri ile koordine etmede temel bir role sahip olmasının yanı sıra, beyin

başta olmak üzere diğer organ sistemleri üzerinde de endokrin etkiler gösterirler. GİS'den salgılanan peptid YY (PYY), nöropeptid Y (NPY), kolesistokinin (CCK), oksintomodulin (OXM), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve grelin gibi pek çok hormon iştahı kontrol etmede beyne uyarılar göndermektedir (12). İntestinal mikrobiyota da bu iki yönlü etkileşime katkı sağlamaktadır. Beyinden gelen efferent sinyaller, barsak faktörlerinin (hormonlar, nörotransmitterler, immün faktörler) sekresyonunu ve gastrointestinal kasılmaları düzenleyerek intestinal mikrobiyota üzerine etki gösterir. Diğer yandan, enterik sinir sistemi, vagal afferent nöronlar ve santral sistemi ile intestinal mikrobiyota, nöronlarda nörotransmitterlerin üretimi ve salınımı üzerine direkt veya dolaylı şekilde etkileşim halindedir. Patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) Toll-like reseptörler (TLR) gibi patojen tanıma reseptörleri tarafından algılanır. Gram (-) bakterilerde bulunan lipopolisakkaritler (LPS) intestinal myenterik ve submukozal pleksuslarda ve aynı zamanda dorsal kök ganglionlarında eksprese edilen TLR 3, 4 ve 7 üzerinden etki göstererek, gastrointestinal motilite ve sekresyon gibi lokal fonksiyonları kontrol etmede ve intralümenal besinlerin algılanması ve patojenlerin varlığı gibi GİS değişikliklerini beyine bildirmede enterik nöronları uyarır (34). Gram (+) bakterilerde bulunan peptidoglikanlar da TLR 2 üzerinden benzer etki gösterirler (32). İntestinal bakterilerce üretilen nitrik oksit (NO) ve  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler enterik sinir sistemi yoluyla etki ederler. Ayrıca, NO ve GABA tarafından uyarılan enterik sinir sisteminde NO, serotonin, asetilkolin veya vasoaktif intestinal polipeptid gibi ikincil mesajcıların salınımı, barsak ile beyin arasında iletişimi sağlayarak gıda alımı, anksiyete ve stres gibi farklı davranışların kontrolünü sağlar.

### **İştah ve Enerji Metabolizması ile İlişkili Gastrointestinal Hormonlar**

Son 30 yıl içerisinde iştah üzerine etkili olan hormon ve peptidler ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları ve klinik çalışmaların sonucunda bugün için 30 civarında hormon, nöropeptid ve nörotransmitter tanımlanmıştır (13, 14). Bu faktörlerden anoreksijenik etkisi olanlar;  $\alpha$ -melanosit stimulating hormon ( $\alpha$ -MSH), asetilkolin, ACTH, amilin, apolipoprotein A-IV, katekolaminler, CART, CCK, enterostatin, GLP-1, glukagon, gastrin-releasing peptid, insülin, leptin, nöromedin B, nörotenzin, obestatin, oksintomodulin, oksitosin, pankreatik polipeptid (PP), PYY, serotonin ve vasoaktif intestinal peptid olarak sıralanabilir. Oreksijenik etkisi olanlar ise; AgRP, endokanniboidler, GABA, galanin, grelin, glutamat, GHRH, melanin concentrating hormon, motilin, nöropeptid W, nöropeptid Y, oreksin ve visfatindir. İştah üzerine etkisi olan GİS kaynaklı başlıca hormonlar ve etkileri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** İştah üzerine etkisi olan GİS kaynaklı hormonlar, etkileri ve obezlerdeki serum düzeyleri.

Gastrointestinal hormon	Sekresyon yeri	Gıda alımına etkisi	Reseptör	Diğer etkiler	O bezlerde serum seviyesi
Grelin	Mide	↑	GSH-R	Büyüme hormonu sekresyonu ↑ Vazodilatasyon Kardiyak kontraktilete ↑	↓
Kolesistokinin	Duodenum ve jejunum (I hücreleri)	↓	CCK 1,2	Mide boşalması ↓ Pankreatik sekresyon ↑ Safra kesesi kontraksiyonu ↑	↑
Gastrik inhibitör polipeptid	Duodenum ve jejunum (K hücreleri)	Bilinmiyor	GIP-R	Yağ depolanması ↑ Trigliserid birikimi ↑ İnsülin sekresyonu ↑ β-hücre proliferasyonu ↑ Apoptoz ↓	↑
Glukagon-benzeri peptid 1	İleum (L hücreleri)	↓	GLP-1R	İnsülin sekresyonu ↑ β-hücre proliferasyonu ↑ β-hücre gen ekspresyonu ↑ Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓ Apoptoz ↓	↓
Peptid YY	İleum (L hücreleri)	↓	Y2	Gastrik asit sekresyonu ↓ Pankreatik ve intestinal sekresyonu ↓	↓
Oxyntomodulin	İleum (L hücreleri)	↓	GLP-1R	Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓	Bilinmiyor
Pankreatik polipeptid	Pankreas (PP hücreleri)	↓	Y4, Y5	Mide boşalması ↓ Leptin seviyesi (Beyaz yağ dokusu) ↓	↓
Amilin	Pankreas (β-hücreleri)	↓	AMY 1-3	Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓ Postprandial kan şekeri yükselmesi ↓	↑
Glukagon	Pankreas (α-hücreleri)	↓	GCGR	Kan glukozu ↑ Enerji harcanması ↑	Net değil

### Grelin

Açlık hormonu olarak da bilinen grelin, iştahı uyaran tek gastrointestinal hormondur. İlk kez midede büyüme hormon sekretogog reseptörünün (GHS-R1) endojen bir ligandı olarak tanımlanmıştır (15). Biyoaktif formu elde etmek için grelinin serin-3 rezidüsü, grelin O-asiltransferaz (GOAT) ile asetile edilir. Grelinin mide fundusunda bulunan endokrin A hücreleri tarafından salgılanır ve mide motilitesinin artmasına, yağ kullanımının azalmasına ve büyüme hormonu salınımının uyarılmasına neden olur. Grelinin iştah üzerindeki etkilerini, vagal afferentlerde GHS-R1 reseptörü aracılığıyla ve arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronlarının nöronal aktivitesini değiştirerek gösterir. Gece açlıktan sonra seviyeleri artar, yemekten hemen önce yaklaşık iki kat yükselir ve öğünden 1 saat sonra en düşük seviyeye düşer. Grelinin düzeylerindeki postprandiyal düşüş yemeğin kalori değeri ve kompozisyonuna da bağlıdır; yağlı yemekler sonrasında karbonhidrat veya protein bazı öğünlere kıyasla azalma daha azdır. Grelinin seviyeleri vücut ağırlığı ile ters orantılıdır ve kilo kaybından sonra artmaktadır. Bir diğer deyişle, obezlerde grelin seviyesi düşüken, anoreksiada yüksektir (16). Yapılan çalışmalarda grelinin periferik enjeksiyonunun, büyüme hormonu salgılanmasına ve barsak-beyin aksı yoluyla gıda alımının uyarılmasına yol açtığı, santral uygulamanın ise, hipotalamus üzerinde doğrudan oreksijenik bir etkiye neden olduğu gösterilmiştir.

### Kolesistokinin

Kolesistokinin (CCK), iştah regülasyonunda rol aldığı gösterilen ilk GİS hormonudur (17). Kolesistokininin duodenal ve jejunal I hücrelerinde üretilir ve postprandial olarak lümenal yağ ve protein içeriğine yanıt olarak salgılanır. Plazma CCK seviyeleri öğünden sonra 15 dakika içinde artar ve 1-2 dakikalık kısa bir yarı ömre sahiptir (18). Yapısal olarak, gastrine benzer. Amino asit sayısına göre çeşitli moleküler formlarda (CKK-8, CKK-22, CCK-33 ve CKK-58 vs.) bulunur. Etkilerini CCK1 (CKKA) ve daha az olarak CCK2 (CKKB) reseptörleri üzerinden gösterir. Kolesistokininin GİS üzerine ana etkisi, besin emilimini kolaylaştırmak, safra kesesi kontraksiyonunu uyarmak, pankreatik enzim sekresyonunu arttırmak ve mide boşalmasını yavaşlatmaktır. CCK aynı zamanda beyin farklı bölümlerinde, beyin sapı, hipotalamus ve vagal afferentlerde nörotransmitter gibi davranır. CCK insanlara veya hayvanlara uygulandığında, tüketilen gıda miktarını azaltarak ve yeme süresini kısaltarak gıda alımını engeller. Tokluk üzerindeki etkileri, vagal afferentler, beyin sapı ve hipotalamus üzerindeki CCK1 reseptörleri aracılığıyla olmaktadır.

### Gastrik inhibitör polipeptid

Oral yolla alınan glukozun intravenöz yolla verilen glukozu göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açmasına inkretin etki denilmektedir. İnkretinler, Langer-

hans adacıklarındaki  $\beta$ -hücreleri tarafından postprandiyal insülin sekresyonunu arttıran gastrointestinal hormonlardır. Bu grupta GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptid veya diğer ismiyle glukoz bağımlı insülinotropik peptit, (GIP) bulunur.

GIP, duodenum, jejunum ve ileumun proksimal mukozasında bulunan K hücreleri tarafından salgılanan 42 amino asitlik bir peptiddir (18). GIP reseptörleri sadece Langerhans adacıklarında  $\beta$ -hücrelerinde değil, aynı zamanda adipoz dokuda, merkezi sinir sisteminde, kalpte, adrenal kortekste ve vasküler endotelde bulunur (19). Ayrıca GIP, somatostatin ve glukagon salgılamak için pankreatik adacık D hücrelerini de uyarır. Hem GIP hem de GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 ile hızla degrade edilir (yarılanma ömrü yaklaşık 2 dakika).

GIP, inkretin aktivitesi gösterir, yani Langerhans adacıklarında  $\beta$ -hücreleri tarafından gıda alımı ile uyarılan insülin sekresyonunu artırır. Postprandiyal GIP seviyeleri, bir öğünün temel besin içeriğine bağlıdır, proteinlerle karşılaştırıldığında karbonhidrat ve yağ alımında daha yüksektir ve bu besinlerin emilim hızı, lümen içeriğinden daha önemlidir. GIP ayrıca, adipoz doku üzerine direkt etkili olup enerji depolanmasını uyarır. Diyabetik hastalarda, reseptör seviyesinde kusur nedeniyle GIP'e karşı inkretin yanıtı azalmış veya kaybolmuştur. GIP'in iştah üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görüldüğü de, insülin ilişkili lipogenezden bağımsız olarak adipositler üzerinde doğrudan lipojenik etkiye sahiptir (20). GIP tek başına gıda alımı üzerinde akut bir etkiye sahip olmamasına karşın, GLP-1 ile birlikte gıda alımını ve enerji emilimini potansiyel olarak kontrol eder (12). Obezlerde GIP düzeyi artmıştır ve adipoz dokuda lipolitik etkilerin yanı sıra çeşitli anabolik etkiler de göstermektedir.

### **Glukagon-Benzeri Peptid-1**

Glukagon-benzeri peptid-1, interstinal mukozada L-hücreleri tarafından, enerji ve glukoz alımıyla orantılı olarak, yemeklerden sonra salgılanan proglukagonun bir posttranslasyonel işlemi sonrası oluşan bir hormondur. Proglukagondan pankreatik  $\alpha$  hücrelerinde pro-hormon konvertaz-2 ile translasyon işlemi sonrası, glukagon ile birlikte glikentinle ilişkili polipeptid (GRPP), intervening peptid-1 (IP-1) ve majör proglukagon fragmanı (MPGF) gibi çeşitli biyolojik olarak inaktif fragmanlar oluşur. İntestinal L-hücrelerinde ve beyinde ise prohormon konvertaz-1/3, prohormon konvertaz-5 /6A ve furin ile işlenen proglukagondan, oksintomodulin, GLP-1, GLP-2 ve inaktif IP-2 gibi hormonlar ortaya çıkmaktadır (20). GLP-1, hem santral sinir sistemi hem de gastrointestinal sistemde bulunan bir nöropeptid hormonudur. Endojen GLP-1, her ikisi de dipeptidil peptidaz-4 ile dolaşımda hızlı bir şekilde inaktive edilen GLP-1 (7-37) ve GLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub> gibi iki eşdeğer biyoaktif formda bulunur (20). GLP-1, beyinde, GİS ve pankreasta yaygın olarak dağılan G-

protein-bağı reseptörlerin bir üyesi olan GLP-1 reseptörü aracılığıyla etkisini gösterir. En çok inkretin etkisi ile bilinir. Diyabet hastalarında GIP'e direnç gelişirken, GLP-1'in etkisinde direnç gelişmemektedir. Ancak GLP-1'e verilen yanıtlar normal kilolu ve obez bireyler arasında farklılık gösterebilir.

GLP-1'in kan glukozu üzerindeki etkisi, glukagon salınımının ve gastrik boşalmanın inhibisyonunun yanı sıra insülin salınımının uyarılması ile ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler kilo kaybından ve glisemik kontrolün sağlanmasından sorumludur. Ayrıca, pankreasta  $\beta$  hücre genlerinin ekspresyonunu artırırken apoptozu inhibe eder. Periferik uygulanan GLP-1'in anorektik etkisinin, vagus sinir terminalleri ve beyin sapında GLP-1 reseptörlerine bağlanarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ek olarak GLP-1 reseptörleri ve proglukagonun her ikisi de santral sinir sisteminde eksprese edilir, bu da GLP-1'in bir nörotransmitter olarak fizyolojik olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Periferik ve santral GLP-1 uygulamaları tokluk hissini artırırken, açlık hissini azaltır.

### **Peptid YY**

Nöropeptid Y ailesinin bir üyesi olan PYY, başta kolon ve rektum olmak üzere gastrointestinal L hücrelerinde üretilen, NPY ve PP benzeri yapıya sahip bir proteindir. 36 amino asitten oluşan bu peptid grubunun üyeleri, NPY, PYY ve PP, PP-fold tersiyer yapısal motifi paylaşır (21). PYY ismini, peptidin başlangıç ve terminal kısmında iki tirozin molekülünden (Y) almaktadır. Bu hormonun iki izoformu insanlarda bulunur: PYY<sub>1-36</sub> ve PYY<sub>3-36</sub>. Polipeptidin (PYY<sub>1-36</sub>) N terminalinden dipeptidil peptidaz-4 ile tirozin ve prolin ayrılarak PYY<sub>3-36</sub> oluşturulur (22). Dolaşımda esas olarak, aktif formu olan PYY<sub>3-36</sub> fragmanı bulunur. PYY, G-proteinine bağlı reseptörler: Y1, Y2, Y4, Y5 ve Y6 aracılığıyla etki gösterir. PYY<sub>1-36</sub> bilinen tüm reseptör alt tiplerine bağlanırken, PYY<sub>3-36</sub> Y2-reseptörleri için yüksek afinite, Y1-ve Y5-reseptör alt-tipleri için düşük afinite gösterir.

PYY, hipotalamusta NPY üreten nöronlarda, Y2R reseptörü aracılığıyla etki eder. Y2 reseptörler ayrıca vagal afferentlerde de bulunur. PYY fizyolojik olarak yemeği "sonlandırma" sinyali ile ilişkilidir; PYY seviyeleri, gece açlıktan sonra en düşük olup, besin alımından sonra yaklaşık 15. dakikada artmaya başlar. Yemek başlangıcından sonraki 2. saatte en yüksek seviyededir ve en yüksek değere ulaştıktan sonra 6 saat içinde yavaş yavaş azalır. Postprandiyal PYY piki yemeğin kalori değeri ve besin kompozisyonuna bağlıdır. Peptid YY, doyma peptidi özelliklerini gösterir. PYY<sub>3-36</sub>'nın anorektik etkisi esas olarak arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronları üzerinde presinaptik Y2 reseptörleri üzerinden oreksijenik etkilerini inhibe ederek ve POMC nöronlarını aktive ederek ortaya çıkar (21, 23). Bu anorektik etki hem zayıflarda hem de obezlerde

görülür. Obezlerde PYY seviyeleri düşüktür. Ayrıca, bu hormonun GİS motilitesini yavaşlattığı ve pankreatik ve gastrik sekresyonları azalttığı gösterilmiştir (6).

### **Oksintomodulin**

GLP-1 gibi bir preproglukagon gen ürünü olan oksintomodulin, 29 amino asitten oluşan glukagonun karboksi terminalinde sekiz ek amino asit bulunması ile glukagona benzerlik göstermektedir. Oxyntomodulin ismi, HCl üreten mide oksintik bezlerini modüle etme fonksiyonundan gelmektedir (18). Postprandiyal olarak salgılanan bir peptiddir. GLP-1 ile benzer şekilde, OXM de dipeptidil peptidaz-4 enzimi tarafından inaktif edilir. Mide parietal hücrelerinden asit salınımını inhibe etmesinin yanında mide boşalmasını da inhibe eder. GLP-1 üretimine paralel olarak ve alınan yemeğin kalori değerine bağlı olarak, intestinal L hücreleri tarafından salgılanır. OXM, hem GLP-1 hem de glukagon reseptörlerine dual agonist olarak davranır. Bu özellik enerji tüketimini artırırken, iştahı da azaltır. Santral sinir sisteminde hipotalamik arkuat nükleusta GLP-1 reseptörü üzerinde bir etki gösterir. GLP-1R reseptörüne, GLP-1 ile karşılaştırıldığında 50 kat daha düşük afiniteye sahiptir. Daha düşük reseptör afinitesine rağmen, OXM, ratlarda GLP-1 ile aynı derecede gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltır (24). Bununla birlikte, GLP-1'in aksine, OXM enerji tüketimini artırır ve grelini baskılar. Oksintomodulinin, GLP-1 ile karşılaştırıldığında farklı farmakolojik özelliklere ve farklı dokuya özgü etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (17).

Oksintomodulin,  $\beta$ -hücre koruyucu özelliklerinin yanı sıra inkretin bir etki gösterir. Glukagon reseptöründeki agonist aktivitesine rağmen, OXM'in kan glukoz düzeyine hemen hemen hiç net etki göstermemektedir. Bununla birlikte, inkretin etkisi ile kan insülin konsantrasyonu artar, bu da oksintomodulinin glukozun metabolik döngüsünü stimüle edebileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, oksintomodulinin sağlıklı bireylerde ve obezlerde iştahı ve alınan gıda miktarını azalttığı ortaya konulmuştur. OXM, diğer kilo kaybetti- ren tedavilerin aksine, enerji tüketimini %25'den fazla oranda artırmaktadır (25). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre hipotalamik nöronal aktivasyon paterni, OXM ve GLP-1 için farklıdır, bu da onların anorektik etkilerini farklı yollarla gerçekleştirdiklerini göstermektedir. Ayrıca, oksintomodulinin iştah azaltıcı etkisi kısmen grelin sekresyonunun inhibisyonuna bağlıdır.

### **Pankreatik Polipeptid**

Pankreatik polipeptid, NPY ve PYY'yi de içeren PP-fold peptid ailesinin üyesi 36 amino asit uzunluğunda bir peptiddir. Lipid alınması PP sekresyonu için gereklidir ve alınan kalori miktarı ile orantılı olarak Langerhans adacık PP hücrelerince sekrete edilir. Yemeklerden sonra plazma konsantrasyonu en yüksektir ve öğünün kalori değeri ile ilişkilidir (20). Pankreatik polipeptid, area postrema ve median eminens alanları ile peri-

feral vagus sinir terminallerinde eksprese edilen Y4 reseptörü için yüksek afiniteli bir ligandır. Safra kesesinde gevşeme, pankreatik sekresyon inhibisyonu ve mide boşalmasında gecikmeye yol açar. Ayrıca, PP iştahı da düzenler, plazma PP düzeyinin artan besin alımı ile ilişkili durumlarda azaldığı ve anoreksiya nervozada arttığı gösterilmiştir (26). İntravenöz olarak uygulanan PP, enerji tüketimini artırırken gıda alımını ve gastrik boşalmayı azaltarak negatif enerji dengesini indükler. PP, beyaz yağ dokusunda leptini ve ayrıca ACTH-releasing faktör gen ekspresyonunu azaltır. Pankreatik polipeptid kan beyin bariyerini geçmemesine rağmen anorektik etkileri, beyin sapında ve hipotalamusta Y4 reseptörü üzerinden ortaya çıkar (18).

### **Amilin**

Adacık amiloid polipeptidi olarak da bilinen amilin, Langerhans adacıklarında pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından insülin ile birlikte salgılanır. Salınımı, dolayısıyla glukoz bağımlıdır, ancak fizyolojik rolü belirsizdir. Amilinın doyumluk etkisi, area postrema ve ventral tegmental alan gibi doğrudan beyin merkezlerinin aktivasyonuna bağlıdır (12). Amilinın, CCK gibi diğer doyma hormonlarının yeme inhibitör etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Amilin gastrik boşalmayı geciktirir, gastrik sekresyonu inhibe eder, postprandiyal glukoz yükselmelerini ve gıda alımını azaltır. İnsanlarda, amilin sinyalleri AMY-reseptör subtipleri aracılığıyla yönetilir. Amilinın tokluk ve doyma üzerindeki etkileri, vagal uyardan bağımsız olarak serotonin-histamin-dopaminerjik sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir (27). Doğal hormon, adacıklarda amiloid birikiminin bir sonucu olarak tip 2 diabetes mellitus gelişiminde rol oynar (20). Günümüzde, toksik amiloid fibril oluşumuna yol açmayan, pramlintid isimli sabit bir amilin analogu, tip 1 ve 2 diyabetes mellitusun tedavisinde insüline ek olarak kullanılmaktadır. Pramlintid tedavisi glukagon salınımını baskılar ve gastrik boşalmayı geciktirir. Uzun süreli kullanımda, genellikle hafif kilo kaybı ve ekzojen insülin gereksiniminde azalma ile sonuçlanır, ancak aynı zamanda bulantı ve artan hipoglisemi ataklarına neden olur (28).

### **Glukagon**

Glukagon, pankreatik adacık  $\alpha$  hücreleri, enteroendokrin L hücreleri ve santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde eksprese edilen önemli bir endokrin öncü peptid olan proglukagondan türetilir. Fizyolojik glukagon sekresyonu, ağır stres sırasında en fazladır ve bu artış strese bağlı enerji tüketimini artırır. Bununla birlikte, glukagonun en bilinen özelliği, açlık sırasında hipogliseminin önlenmesi için glikojenoliz, glukoneogenez ve lipolizi aktive etmesidir. Aynı zamanda anorektik özellikleri vardır. Glukagon ayrıca inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle,  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonisti aşırı dozunun tedavisinde kullanılmaktadır. Glukagonun akut uygulanması, beyin sapı üzerinden bulantıya neden olurken, tekrarlanan uygulamalarda vagal tonusta ve mide boşalma hızındaki değişime bağlı olarak

azalan gıda alımı ve de artan enerji harcamasının bir sonucu olarak kilo kaybına neden olur.

Yukarıda bahsedilen hormonlar dışında enerji homeostazında rol oynayan bir diğer peptid ailesi çeşitli dokulardan salgılanan fibroblast growth faktörlerdir (FGF). İnsanda, bugüne kadar tanımlanmış 7 alt grupta 22 farklı FGF mevcuttur. FGF19, FGF21 ve FGF23 hormon-benzeri FGF'ler olarak isimlendirilmektedir (29). Bu proteinler içerisinde, GİS'den (ileum) sekrete edileni FGF19'dur. Esas görevi safra asidi sentezi üzerinde negatif feedback etki olan FGF19, karaciğerde leptin reseptör ekspresyonu ve glikojen sentaz aktivitesini artırarak ve AgRP ile NPY salgılayan nöronların aktivitesini baskılayarak enerji homeostazına katkıda bulunur (29).

### İntestinal Mikrobiyota

Mikrobiyota veya flora, vücudumuzda simbiyotik olarak yaşayan mikrobiyal topluluklara verilen isimdir. Vücuttaki tüm floralar içerisinde (deri, ağız, vajina vb.) GİS, en fazla sayıda ve en yoğun oranda mikrobiyota popülasyonuna sahiptir. İntestinal mikrobiyota, 1000'den fazla farklı bakteri türünü ve insan vücudunda bulunan hücrelerin 10 katı kadar bakteriyi içermektedir (30). Mikrobiyotanın %90'ı *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* grubu bakterilerden oluşmaktadır. İntestinal mikrobiyotayı oluşturan diğer önemli bakteri grupları ise *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia* ve *Lentisphaerae*'dir (9). Her bir insanın mikrobiyotasındaki bakteri içerik, sayı ve çeşitliliği, diğer insanlardan farklıdır ve bu durum mikrobiyotanın diversite (çeşitlilik) özelliği ile açıklanmaktadır. Mikrobiyal genomun insan genomundan 100 kat daha fazla olduğu varsayılmaktadır (31). Bu genetik zenginlik, intestinal mikrobiyotanın konakçı metabolizması, nörolojik gelişim, enerji homeostazı, immün regülasyon, vitamin sentezi ve sindirim gibi çeşitli fizyolojik işlevleri olan başlı başına bir organ olarak kabul edilmesine yol açmaktadır (9). Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların sayısı, çeşitliliği, yerleşim yerleri ile yukarıda bahsedilen fonksiyonları çeşitli faktörlerin etkisi altındadır. Bunlar arasında genetik, cinsiyet, yaş ve immün sistem gibi konakçıya ait faktörler yanında, diyet, antibiyotik kullanımı, anti-asit ilaçların kullanımı veya cerrahi tedaviler gibi mikrobiyotayı etkileyebilen ve müdahale edilebilir dış faktörler de mevcuttur.

Bakteriler, lümeninde bulunan substratlara bağlı olarak (amino asit, lipid, karbonhidrat) kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), safra asidi deriveleri ve vitaminleri üretirler. Karbonhidratların barsakta mikrobiyal fermentasyonu, asetat, propiyonat, bütirat ve laktat gibi SCFA üretimini sağlar. Bu SCFA, belirli bakteri türleri tarafından daha yoğun olarak üretilir ve üretilen tüm SCFA aynı metabolik değere sahip değildir. Örneğin; asetat, kolesterol veya yağ asidi öncülü iken, propionat glukoneo-

genezi uyarır ve lipogenezi inhibe eder (32). Diğer yandan, SCFA, serbest yağ asidi reseptörleri (FFAR) 2 ve FFAR3'ü aktive ederek peptid YY, GLP-1 ve leptinin salınımını artırır ve böylece, tokluk hissi sağlar (33). Ayrıca, asetat gibi bir SCFA da gıda alımını kontrol etmede doğrudan beyne ulaşır (32). Bir amino asit olan triptofanın bakteriyel degradasyon metabolitleri olan indoller de, GLP-1 salınımında ve iştah kontrolünde rol oynar.

Obezite gelişimine, çevresel bir faktör olarak intestinal mikrobiyotanın katkısı, enerji dengesi, inflamasyon ve intestinal bariyer fonksiyonu üzerine olan etkileri ve ayrıca gıda alımını düzenleyici periferik ve santral sinyallerin entegrasyonu yoluyla. Obezlerde mikrobiyotadaki mikroorganizmaların oranlarında değişiklik gözlenir; *Firmicutes* ve *Actinobacteria* grubu bakteriler artarken, *Bacteroidetes* grubu bakterilerin oranında bir azalma söz konusudur. Ayrıca, intestinal bariyer fonksiyonunu düzeltme gibi birçok işlevi yerine getiren *Lacobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bakteri türlerinin yoğunluğu azalmıştır (34). İntestinal epitelyal hücreler ile simbiyotik mikroflora arasındaki etkileşim sonucu, mukus, sekretuar IgA, immün sistem hücreleri, simbiyotik mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların ürettiği enzimler ve metabolitler ile epitel hücrelerinden oluşan bir katman ortaya çıkar ve bu katman intestinal bariyer olarak isimlendirilir. Obezitede bu bariyerde ortaya çıkan defektler, zonula occludens-1 ve occludin gibi tight junction proteinlerinin sayı ve lokalizasyonunda değişime, intestinal permeabilite artışına ve obezitede görülen düşük dereceli inflamasyona neden olur (34). Obezite, artmış plazma bakteriyel LPS seviyeleri ile ilişkilidir. Enerji alımı, özellikle yağdan zengin diyet intestinal geçirgenliği artırır ve plazma LPS seviyelerini 2 ila 3 kat -septisemi veya enfeksiyonlarda elde edilen seviyelerden 10-50 kat daha düşük- artırır. "Metabolik endotoksemi" olarak adlandırılan bu fenomen, tipik olarak bakteriyel antijenlere karşı mukozal bariyer fonksiyonunu arttırdığı / sürdürdüğü bilinen bağırsak *Bifidobacterium* azalması ile ilişkilidir (30). Hayvan çalışmalarında, LPS infüzyonunun tüm vücut, karaciğer ve yağ dokusu ağırlıklarını artırdığı, adipoz doku ve karaciğerde inflamasyona neden olduğu ve açlık hiperglisemisi ile hiperinsülinemiye yol açtığı gösterilmiştir (35). Obezlerde, bakteriyel ürünler yanında bakterilerin de intestinal lümeninden organizmaya geçişinde artış vardır. Yağdan zengin beslenen farelerde, intestinal lümen, ileal mukoza, kan ve mezenterik adipoz dokuda gram (-) bakteri ve özellikle de *E. coli* DNA'sının arttığı gösterilmiştir (36). İnsülin direnci olanlarda yapılan bir çalışmada ise kanlarında yüksek oranda (85-90%) *Proteobacteria* türlerinin DNA'larının olduğu gösterilmiştir (37). TLR yanında, fagosite edilen bakterilerin tanınmasında, sitozolik nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like reseptörler (NLR) vardır. NOD2 frameshift mutasyonu

(SNP13) taşıyan insanlarda, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* grubu bakterilerin arttığı gösterilmiştir. NOD2, immün tolerans üzerine olan etkisi de göz önüne alındığında obezite ilişkili dysbiosis ve metabolik endotoksemiye karşı koruyucudur ve NOD2 genindeki mutasyonlar ve polimorfizmler obezite gelişimine yol açabilir (30). Ayrıca, SCFA ve bakteriler tarafından üretilen monosakkaritler, carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) ve sterol responsive element binding protein (SREBP-1) isimli transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini artırarak lipogenezi indükler ve KC ile adipoz dokuda yağ birikimini artırarak obeziteye katkı sağlar (34). Vücudun enerji harcamasını gösteren ve mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyonda rol oynayan

enzimleri aktive eden AMP kinazın obezlerde görülen mikrobiyota değişiklikleri ile KC ve kasta aktivasyonunun azaldığı bilinmektedir (30). Adipoz doku, KC ve intestinal hücrelerce sekrete edilen bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan Fasting-induced adipose factor (Fiaf) ise lipid katabolizmasını düzenleyerek obeziteye karşı koruyucu rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında, Fiaf eksikliğinin obeziteye yol açtığı ve yağdan zengin diyetle birlikte *Lactobacillus paracasei* verilmesi ile Fiaf düzeylerinin arttığı ve vücut yağının azaldığı gösterilmiştir (38). Yakın gelecekte, intestinal mikrobiyotanın modülasyonuna yönelik girişimler, obezite tedavinde önemli bir hedef haline gelecektir.

## KAYNAKLAR

1. WHO. WHO: obesity and overweight. 2017. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 03.05.2018.
2. Troke RC, Tan TM, Bloom SR. The future role of gut hormones in the treatment of obesity. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 4-14.
3. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 2007; 8: 13-7.
4. Munzberg H, Qualls-Creekmore E, Yu S et al. Hedonics act in unison with the homeostatic system to unconsciously control body weight. *Front Nutr* 2016; 3: 6.
5. Heisler LK, Lam DD. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 37: 100-6.
6. Merlino DJ, Blomain ES, Aing AS, et al. Gut-brain endocrine axes in weight regulation and obesity pharmacotherapy. *J Clin Med* 2014; 3: 763-94.
7. Sharkey KA. Targeting the gut to treat obesity and its metabolic consequences: view from the Chair. *Int J Obes Suppl* 2016; 6: 3-5.
8. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 737-55.
9. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 3769-87.
10. Clemmensen C, Muller TD, Woods SC, et al. Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell* 2017; 168: 758-74.
11. Gribble FM, Reimann F. Signalling in the gut endocrine axis. *Physiol Behav* 2017; 176: 183-8.
12. Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 559-71.
13. Lean ME, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes* 2016; 40: 622-32.
14. Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 2006; 7: 163-82.
15. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
16. 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: 1623-30.
17. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes* 2013; 37: 625-33.
18. Adamska E, Ostrowska L, Gorska M, et al. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 69-76.

19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
20. Field BC. Neuroendocrinology of obesity. *Br Med Bull* 2014; 109: 73-82.
21. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-74.
22. Neary MT, Batterham RL. Peptide YY: food for thought. *Physiol Behav* 2009; 97: 616-9.
23. Vincent RP, Ashrafiyan H, le Roux CW. Mechanisms of disease: the role of gastrointestinal hormones in appetite and obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 268-77.
24. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1187-209.
25. 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* 2006; 30: 1729-36.
26. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-92.
27. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1219-35.
28. 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: 2189-95.
29. Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Delgado NP, et al. Implications of Fibroblast growth factor/Klotho system in glucose metabolism and diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 71-7.
30. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 39-58.
31. Duca FA, Lam TK. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 Suppl 1: 68-76.
32. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab* 2016; 5: 743-52.
33. Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 227-34.
34. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* 2016; 15: 43.
35. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72.
36. Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 559-72.
37. Amar J, Serino M, Lange C, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54: 3055-61.
38. Aronsson L, Huang Y, Parini P, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiotensin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One* 2010; 5: e13087.