

PAPER DETAILS

TITLE: BESLENME DAVRANISI: FARMAKOLOJİK HEDEF MOLEKÜLLER

AUTHORS: Hülya GÜLTEKİN,Serkan SAHİN,Nurten BUDAK

PAGES: 77-87

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/691839>

BESLENME DAVRANIŞI: FARMAKOLOJİK HEDEF MOLEKÜLLER Feeding Behaviour: Pharmacological Target Molecules

Hülya GÜLTEKİN¹, Serkan ŞAHİN², Nurten BUDAK³

Özet : Şişmanlık veya zayıflık; enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişmektedir. Kalp ve damar hastalıkları ve tip II diyabetin etyolojisinde yer alan obezitenin ve kansere bağlı olarak gelişen ölümlerin en sık nedeni olan anoreksi-kaşeksinin başarılı bir şekilde tedavisi ve enerji dengesinin nasıl düzenlendiğinin iyi bir şekilde bilinmesiyle mümkündür. Enerji dengesinin sürdürülmesi, karşılıklı olarak etkileşen karmaşık ve dinamik bir süreçle sağlanmaktadır. Sindirim sistemi ve yağ dokusu gibi periferik dokulardan ve santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden gelen uyarıların koordinasyonu ve uygun cevabın oluşturulmasında hipotalamus anahtar rol oynamaktadır. Hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden, dolayısıyla beslenme davranışının oluşmasına katılması olan leptin, nöropeptid Y, oreksinler, proopiomelanokortin deriveleri, agouti-ilişkili protein (AgRP), kokain ve amfetamin regulated transkript, kolesistokinin, serotonin, noradrenalin, insülin, glukagon, kortikotropin salıverici faktör ve kortikosteroidler, girelin, galanin, galanin benzeri peptid, bombesin ve insandaki homoloğu gastrin salgılatıcı peptid, opiyatlar, kannabinoidler, nörotensin, nitrik oksid gibi çok sayıda nöromedyatör ve hormon ve TNF- α , IL1, IL6, silyar nörotrofik faktör gibi çok çeşitli sitokin tanımlanmıştır. Bu öğelerden her biri iştahın ve/veya enerji metabolizmasının belirleyici molekülleridir. Bu moleküllerin beslenme dışında rol oynadıkları diğer işlevlerin de bilinmesi, bu molekülleri hedef alan yeni ilaçların yan etir profillerinin öngörülebilmesi açısından ayrıca önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İştah, ilaç, şişmanlık, zayıflık, leptin, nöropeptid Y, sitokin

Summary : Obesity and leanness are the results of the imbalance between energy intake and expenditure. Obesity has important roles in the etiology of tip II diabetes mellitus and cardiovascular diseases. On the other hand, anorexia-cachexia is the most frequent cause of cancer related deaths. So, it is important to know how energy balance is regulated so that these preventing or treating diseases can be prevented or treated. Energy homeostasis is maintained by complex and dynamic processes interacting with each other. Hypothalamus plays a key role in coordination and integration of stimuli from peripheral tissues such as gastrointestinal system and fat tissue and from several regions of central nervous system. It also has important roles in appropriate adaptive response.

Many neuromediator and hormones such as leptin, neuropeptide Y, orexins, derivatives of pro-opiomelanocortin, agouti-related protein, cocaine and amphetamine-regulated transcript, cholecystokinin, serotonin, noradrenalin, insulin, glucagon and glucagon like peptide, corticotrophin releasing factor and corticosteroids, ghrelin, galanin and galanin like peptide, bombesin and its homologue as gastrin releasing peptide in human, opioids, cannabinoids, neurotensin, nitric oxide and several cytokines such as TNF- α , IL1, IL6, ciliary neurotrophic factor mediate stimuli terminating in hypothalamus. So they contribute to feeding behaviour.

It is also important to know the other actions of these molecules apart from their roles in feeding when predicting the side effect profiles of new drugs targeting these molecules.

Key words: Appetite, obesity, leanness, leptin, neuropeptide Y, cytokine.

Enerji alınması ve harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan obezitenin gelişiminde,

yüksek kalorili diyet ve/veya hareket azlığı gibi çevresel faktörler ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Obezite tüm dünyada giderek artan sıklığı, tip II diyabet ve kalp damar hastalıklarının gelişmesinde en önemli risk faktör olması ve

¹ Yrd.Doç.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak, Farmakoloji AD, Kayseri

² Doktora Öğ.Erc.Ün.Sağ. Bil. Ens,Farmakoloji AD, Kayseri

³ Dr.Erc.Ün.Atatürk Sağlık Yüksekokulu, Kayseri

birincil ve ikincil sağlık bakım giderlerinde büyük bir yük oluşturmaları nedeniyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sağlık için ve estetik kaygılar nedeniyle obezite tedavisi tüm dünyada adeta bir sektör haline gelmiştir. Obezitenin salt diyet ve egzersizle tedavi edilememesi iştahı baskılayan ilaç araştırmaları için itici güç oluşturmaktadır. Bu noktada beslenme davranışını belirleyen sistemin bileşenlerinin iyi bilinmesi, akılcı ilaç keşfi için zorunlu hale gelmektedir. Enerji metabolizmasındaki dengenin karşılıklı etkileşen, son derece karmaşık öğelerle sağlandığı bilinmektedir. Bu dengenin enerji kazanılması ve muhafaza edilmesinin, harcanmasına göre korunmuş olması ile sağlandığı düşünülmektedir.

Bu nedenle beslenme ve enerji sarfi arasındaki dengenin nasıl düzenlendiğinin bilinmesi sistemin, baskılanma veya uyarılma şeklinde iki yönlü manipülasyonunu mümkün kılmaktadır. Böylece obezite ya da kaşeksinin tedavisinde klinik hedefler şöyle sıralanabilir;

- i- kilo kaybının/kazanımının sağlanması
- ii- ulaşılan ideal kilonun korunması
- iii-karşı düzenleyici mekanizmaların etkinleşip nüks ve tekrarların önlenmesi

Bu hedeflere ulaşmak için, enerji alımı ve/veya harcanması düzeyinde etki oluşturarak beslenme davranışını modüle eden bileşenlerin duruma göre agonistleri veya antagonistleri kullanılabilir. Bu derlemede enerji metabolizmasına katılması olan moleküllerin beslenme davranışı üzerine olan etkileri ve katılımlarının olduğu diğer fizyolojik işlevler anlatılacaktır.

Enerji alımını azaltan moleküller: anoreksijenikler

Leptin 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan 167 amino asitli bir proteindir ve esas olarak adipoz dokuda sentezlenip kana salınır. Leptin beyne, besin depoları hakkındaki bilgiyi ileten en önemli öğedir. Plazmadaki leptin hipotalamusta kendi reseptörlerini etkileyerek besin alımını azaltır.

Leptin geninin mutasyonları ve leptinin komple yetmezliği şiddetli obezite ile sonuçlanır (1). Leptin yetmezliği olan hastaya insan leptin rekombinantı uygulanmasının değerleri normale döndürüp hastayı giderek zayıflatması, obezite tedavisinde bu moleküle büyük umutlar bağlanmasına neden olmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda, yüksek dozlarda uygulanan leptinin bile oluşturduğu ağırlık kaybı değişken ve çok küçük olarak bulunmuştur (2). Leptinin etkisindeki değişikliğin birkaç açıklaması vardır. Öncelikle, leptin fizyolojik rolünü muhtemelen düşük plazma düzeylerinde oluşturmakta ve normalden yüksek düzeylerde ağırlık kazanımına neden olmaktadır. Diğer bir açıklama ise leptinin tedavi edici etkinliğine dair verilerin kemirgenlerden elde edilmiş olması olabilir. Genetik modifikasyonla obez olması sağlanan *Ob/ob* fareler ya da zayıf farelerin leptinle tedavisinin besin alınmasını azaltırken, aynı zamanda enerji harcanmasını da arttırdığı ancak sonuncu etkinin insanlarda gözlemlenmediği bildirilmektedir (3).

Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesi üyesidir ve uyarılmasıyla hücre içi JAK-STAT (Janus protein kinaz-sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü) sinyalleme sistemi aktive olur. Obez *db/db* fare ve *fa/fa* sıçan fenotipinden bu reseptörlerdeki mutasyonlar sorumludur (3). Şişman kişilerin sadece % 5-10'unda leptin seviyelerinin düşük olduğu ve leptin ve leptin reseptör geninde mutasyonların oldukça nadir olduğu gösterilmiştir (1). Bu nedenle asıl sorunun leptin yetmezliğinden çok leptin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Bu direnç, leptinin dolaşımdan beyne girişindeki hız kısıtlayıcı taşınma basamağında veya reseptör uyarılmasındaki yetmezlik nedeniyle olabilir. Leptin direnci, reseptör uyarılması seviyesinde ise diğer doğal agonistlerle aynı hücre içi uyarılma yolağı etkinleştirilmesi bir çözüm olabilir ve silyer nörotrofik faktör (CNTF) de böyle bir agonisttir. Sitokin sinyalleme supresörü 3 (SOCS3) gibi bir hücre içi ajanının ekspresyonu artmışsa, bu proteinin inhibisyonu da reseptör sensitizasyonunu sağlayabilir (3). Şimdiye kadar nonpeptid leptin reseptör agonisti bildirilmemiştir. Leptinin 128. pozisyonundaki arjininin glutaminle yer değiştirmesiyle oluşan mutant leptin molekülünün leptin antagonisti gibi davranması ilginçtir. Bu protein kaşeksi ve anoreksiya nevrozının tedavisinde denenmektedir (3).

α -Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), melanokortin peptid ailesinin (diğerleri, β -MSH, γ -MSH ve ACTH) üyesidir ve preopiomelanokortin (POMC) geni üretimi sürecinde oluşur. POMC ekspresyonu leptin tarafından uyarılır, açlık ve leptin yokluğunda ise baskılanır. POMC'tan türeyen peptidlerin tümü G proteini ile eşleşen en az beş reseptör (Melanokortin, MC₁-MC₅) aracılığı ile fizyolojik etkilerini oluştururlar (4). α -MSH, MC₄ reseptörü aracılığıyla besin alımını güçlü bir şekilde baskılar. Melanokortin MC₄ reseptörü, hipotalamus dahil beynin birçok bölgesinde eksprese edilmektedir. MC₄ reseptör geninde mutasyon veya MC₄ reseptör yokluğu olan insanlar şişmandır. Hipotalamusta MC₄reseptörünü uyarıcı α -MSH ile endojen antagonisti Agouti-ilişkili protein (AgRP) arasında dengeli bir etkinlik söz konusudur (1). Spesifik MC₄ reseptör agonistleri şişmanlık önleyici ilaç geliştirmede potansiyel hedeftir.

Kokain ve amfetamin regulated transcript (CART), 102 amino asitli bir prekürsör protein olarak sentezlenir, bu prekürsör proteinin yıkımı ile oluşan 55-102 CART da dahil çeşitli fragmanları dokularda belirlenebilir (5). CART ya da fragmanlarının santral yolla uygulanması besin alımını belirgin olarak azaltırken, anti-CART antikorlar beslenmeyi uyarır (6). CART nöronları, arkuat nukleusta (AN) POMC nöronları ile neredeyse tamamen beraber bulunur ve leptin tarafından pozitif bir şekilde uyarılır (7). Ayrıca hipotalamustaki bazı CART nöronlarının nöropeptid Y (NPY) sinirleri ile sinaps yaptığı gösterilmiştir (6). Bu bulgu CART'ın vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. Şimdiye kadar CART'ın etkilerine aracılık eden reseptör ya da non-peptid CART ligandları bildirilmemiştir.

Kortikotropin salıverici faktör (CRF), enerji dengesinde rol oynayan bir hipotalamik katabolik nöropeptittir. CRF esas olarak CRF₁reseptörleri, bir CRF benzeri nöropeptid olan ürokortin de CRF₂ reseptörleri aracılığıyla etki oluşturur (8). CRF, sempatik sinir sisteminin etkinliğini artırarak termojenezisi, enerji harcanmasını ve lipolizi uyarır. CRF, biyosentezinin öncelikli olduğu yer

olan paraventriküler nukleusa (PVN) uygulandığında beslenmeyi güçlü olarak baskılar. Ürokortin CRF'den daha güçlü şekilde beslenmeyi baskılamaktadır (3). Hipotalamik CRF sisteminin NPY'ye bağlı beslenme üzerinde inhibitör kontrolü söz konusudur. Hatta CRF ve NPY'nin beslenmenin çift yönlü kontrolünü sağladığı düşünülmektedir. CRF etkinliğinin artırılması, artmış olan NPY yanıtına verilen normal baskılayıcı bir yanıt olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca CRF'nin leptinin ve bombesinin hipofajik etkilerine kısmen aracılık ettiği gösterilmiştir (9).

İştahsızlık ve ağırlık kaybına neden olan bir çok sitokinin de CRF salınımını uyardığı bildirilmiştir. Sıçanlara sistemik IL-1 uygulanması hipofizer portal kana CRF salınımını artırır. IL-1'in düşük dozlarda bile intra serebroventriküler (i.c.v.) yolla uygulanması uzun süreli iştahsızlık oluşturur. IL-1'e benzer şekilde IL-2, IL-6, TNF- α , interferon γ 'nın da, CRF ve besin alımı üzerine benzer etkileri vardır (9). Tümör oluşturulmuş sıçanlardaki ağırlık kaybının PVN'da NPY düzeylerinde azalma ve CRF düzeylerinde artmayla beraber olduğu gösterilmiştir.

Hipotalamik-hipofizer-adrenal bez aksının uyarılması nedeniyle CRF'nin anti-obeziter tedavideki kullanımı sınırlı gibi görünmektedir.

Serotonin, özellikle 5-HT_{2C} reseptörü aracılığıyla tokluğu uyarır (10). Sibutramin, fenfluramin ve deksfenfluramin gibi bir dizi şişmanlık ilacının major hedeflerinden biri serotoninindir (11). Bunlar serotoninin sinaptik düzeyini arttırırlar, böylece serotonerjik yolları uyararak besin alımını ve vücut ağırlığını azaltırlar. 5HT_{2C} reseptörünün yokluğu farelerde hiperfajiye ve orta dereceli obeziteye yol açar (12). Bu nedenle spesifik 5HT_{2C} agonistleri anti-obeziter ajan olarak düşünülebilir. Ayrıca 5HT_{1B} reseptöründen yoksun farelerin deksfenfluraminin anoreksijenik etkilerine duyarsız olması da 5HT_{1B} reseptörünün katılımını düşündürmektedir (10).

Dopamin aktivasyonu da serotonin gibi besin alımını azaltmaktadır. Bu etkiye özellikle D₁ reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. α -ergo bromokriptin (ergoset) bir dopamin agonistidir ve obezite tedavisinde potansiyel bir ilaçtır (10).

Histaminin, bir dizi çalışmada, iştahı baskıladığı gösterilmiştir. Histamin, ventromediyal nükleustaki postsinaptik H₁ reseptörleri uyararak iştahsızlık oluşturur. Ayrıca histaminin bazı yollarda NPY ile ilişkili olduğu ve iştahsızlığın oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim klinik uygulamada antihistaminik ilaçların iştah açıcı yan etkileri iyi bilinmektedir (9).

Bombesin, bir barsak hormonudur. Bombesin ve onun insandaki homoloğu olan **gastrin salıcı peptit** (GRP) insanlarda ve hayvanlarda besin alımını azaltır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada şişman bireylerin bombesinin tokluk oluşturuca etkisine zayıf bireylerden daha az duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Bombesinin hipofajik etkisine nöromedin B-10 ve/veya GRP reseptörleri aracılık etmektedir (10).

Nörotensin besin alımını azaltır, leptin hasarlı modellerde ekspresyonu down-regülasyona uğrar (13). Bu nöromedyatör ile ilgili son bulgular leptin etkisi için bir hedef olduğunu desteklemektedir (14).

Nöromedin U (NMU)'nun da anoreksijenik olduğu ve beyinde NMU₂ reseptörünün tanımlandığı bildirilmektedir (3).

Kolesistokinin (CCK), sindirilen yağ ve proteinlere cevap olarak duodenumdan salınan peptid yapılı bir hormondur. Gastrointestinal sistemdeki besinin hacmine ve kimyasal yapısına bağlı olarak salgılanan kısa dönem periferik tokluk faktörlerinden biri olan CCK, kemirgenlerde ve maymunlarda besin alımını doza bağlı olarak azaltır (14). CCK ile ilgili çalışmalar genellikle stabil analogu olan CCK-8'le yapılır. CCK-8 insanda tokluğa benzer etkilerle birlikte kötü koku duyumu ve anksiyete oluşturur. Gibbs ve arkadaşları (10) tarafından potansiyel tokluk ajanı olarak tanımlanmıştır. İnterlökin (IL)1'in CCK salınımını uyardığı gösterilmiştir (9). Ekzojen CCK-8'in gastrik leptini hızlı bir şekilde harekete geçirdiği gösterilmiştir. Ayrıca periferik yolla uygulanan CCK'ye verilen anoreksijenik cevabın leptin ve insülin tarafından artırıldığı gösterilmiştir (3). CCK'nin leptinle sinerjik, NPY ile ters etkili

olduğu, periferik CCK uygulanmasının NPY'ye bağlı besin alımını ve hipotalamik NPY düzeylerini azalttığı bilinmektedir (15).

Periferik CCK'nin iki farklı mekanizma ile tokluk oluşturduğu düşünülmektedir; vagal CCK reseptörlerinin doğrudan uyarılması ve uzamış gastrik distansiyon, CCK periferdeki vagal afferentler üzerindeki CCK A reseptörlerini uyarır. CCK A reseptörlerinin uyarılması ise mide boşalmasının inhibisyonu ile sonuçlanır. Bu, gastrik distansiyonun artmasına ve tokluk duyusuna neden olur.

Santral CCK B reseptörlerinin de tokluk oluşmasında önemli etkilerinin olduğuna dair bulgular vardır. Kolesistokininin de günümüzde anti-obezer ilaç olabilecek moleküllerden biridir.

Glukagon da deneysel çalışmalarda besin alımını azaltmıştır (10). İnsanlara glukagon uygulanmasının iyi bilinen yan etkilerinden birisi koku duyumsamadır. Bu etkinin fizyolojik bir rolünün olup olmadığı hala anlaşılamamıştır.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreasta, ince barsak hücrelerinde ve beyinde proglukagondan oluşan diğer bir periferik sinyaldir. Mide boşalmasını geciktirir ve besin alımını baskılar. Beslenmeyi muhtemelen hem periferik hem de santral mekanizmalarla düzenlediği düşünülmektedir (16,17). GLP-1 hiperglisemi esnasında insülin salınımını uyarır, glukagon salınımını baskılar, proinsulin biyosentezini uyarır. Bu peptidin agonistlerinin anti-obezer ve antidiyabetik ilaç potansiyeli vardır.

Enterostatin, hayvanlarda özellikle yağ alımını azaltan bir pentapeptiddir. Midede pankreatik prokolipazın yıkımı ile oluşur. İnsanda tokluğu artırıcı etkinliğe sahiptir ve bu etkisi mide boşalması üzerine olan etkisinden bağımsızdır. Etkisinin bifazik olduğu ve düşük dozlarının besin alımını daha fazla baskıladığı gösterilmiştir. SSS'nde özellikle PVN ve amigdalada etki oluşturur (10).

Peptid YY3-36, besin varlığına cevaben midede üretilen bir hormondur. Bu peptid için araştırmalar henüz başlangıç safhasında olmasına rağmen, kan beyin bariyerini geçtiği ve AN'yi etkileyerek tokluk duygusu yaratan nöronları uyardığı, açlık duygusunu uyaran nöronları baskıladığı gösterilmiştir (18).

Sitokinlerin enerji açığına verilen normal adaptif beslenme cevabını baskılayarak iştahsızlık ve kaşeksi oluşturduğu gösterilmiştir (9). Ateş ve anoreksi gelişimi ve uykuya eğilim gibi bir çok durumda sitokinlerin rolü vardır. Bilinen sitokinlerin çoğu ve onların reseptörleri SSS'ndeki hücrelerde gösterilmiştir. Bir dizi sitokin tarafından oluşturulan iştahsızlığın santral sinirsel mekanizmalar aracılığıyla geliştiği ve bu sitokinlerin esas hedef yerinin hipotalamus olduğu ileri sürülmektedir (9). İnatçı iştahsızlık, AIDS ve kanserde görülen zayıflamanın ve kansere bağlı ölümlerin ana nedeni sitokinlerdir. Kanserli hastalarda karakteristik olarak davranışsal ve metabolik bozukluktan inflamatuvar medyatörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (9). Bu inflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL1'in iştahsızlık ve kaşekside anahtar rol oynadığı, ayrıca IL6, IL 8 ve silyer nörotropik faktör (CNTF) gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin de olaya katılımlarının olduğu düşünülmektedir. Sitokinler kan beyin bariyerinin zayıf olduğu yapılardan SSS'ne taşınırlar. Sitokinler, periferden salınan sitokinlere ya da mikrobiyal ve inflamatuvar ürünlere cevaben de beyinde oluşabilmektedir (19-21). Periferel sitokinler, NO ve prostaglandinlerin salınımını uyarak da beyinde etkiler oluşturabilir. Sitokinlerin blokajının, kaşeksi sendromu tedavisinde hastaların beklenen yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini artırmada etkili olabileceği düşünülmektedir.

İnsülin, deney hayvanlarına santral yoldan uygulandığında enerji alımını azaltır, ancak bu anoreksijenik etki leptin yetmezlikli hayvanlarda oluşmaz (14). Bu nedenle insülinin leptinle birlikte enerji metabolizmasının uzun süreli düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Enerji alımının azaltılması: emilimin baskılanması

Yağ emiliminin baskılanması kalori alımının azaltılması için en etkili yaklaşımdır. Diyetteki yağın sindirimi ile oluşan serbest yağ asitleri ince barsak duvarının epitelyal hücrelerinden membranı geçer. Serbest yağ asidi taşıyıcısı olan FATP4 esas olarak ince barsakta eksprese edilir ve bu süreçte önemli rol oynamasından dolayı FATP4 de anti-obeziter ilaç olabilecek moleküllerdir. Serbest yağ asitleri, endoplazmik retikulumda serbest yağ asid-bağlayıcı proteinlerle (fat acid bounding proteins-FABPs) açıl-CoA sentetaza sunulur. FABPs inhibisyonu yağ asidi emilimini azaltır, fakat bu yaklaşım akılcı değildir, çünkü barsak hücrelerinde FABPs çok yoğun olarak bulunur. Açıl-CoA'dan trigliserid sentezinde diaçilgliserol açıltransferaz (DGAT) anahtar enzimdir ve bu enzimin baskılanması yeni hedeftir. Son zamanlarda DGAT'dan yoksun farelerin şişmanlığa dirençli olduğu gösterilmiştir (3).

Enerji alımını artıran moleküller: oreksijenikler

Nöropeptid Y (NPY), 36 amino asit içeren ve beyinde ve periferel sinir sisteminde yaygın dağılımı olan bir polipeptiddir (1). Vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan AN ve PVN'deki NPY-erjik yolağın açlık, yoğun ve uzun süreli egzersiz, süt verme ve yüksek enerjili maddelerin kaybı (glikozüri) gibi durumlarda uyarılmasıyla iştah artar, enerji harcanması baskılanır ve böylece enerji depolanması artar (22). NPY'nin santral yolla uygulanması besin alınmasını artırıp tok hayvanlardaki termojenezisi azaltırken, endojen NPY düzeylerindeki azalma ise besin alımını azaltmaktadır (9). Dolaşımdaki NPY esas olarak sempo-adrenal sistemden gelir ve bazı adrenerjik sinir uçlarından noradrenalinin ko-transmitteri olarak salgılanır. Ayrıca ve stres, feokromasitoma, nöroblastoma, lenfoblastoma, lösemi, malign hipertansiyon gibi bazı patolojik durumlarda NPY'nin plazma düzeyleri değişmektedir. NPY-erjik yolak leptin tarafından süprese edilir, besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde NPY ve leptinin feedback mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (22).

NPY'nin NPY₁- NPY₆ olmak üzere 6 reseptörü tanımlanmış ve beslenme davranışına aracılık eden reseptörlerinin NPY₁ ve NPY₅ olduğu gösterilmiştir (1).

NPY kalpte de yoğun olarak bulunur. Anjiyogenezisi uyarır, vazokonstriktif ve mitojenik etkilidir. NPY'nin kan basıncının fizyolojik düzenlenmesi kadar hipertansiyon gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca anksiyetenin patofizyolojisine, bellek ve analjezinin düzenlenmesine de katılımının olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (22).

Girelin enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. İlk olarak Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanan 28 amino asitli lipofilik bir peptiddir (23). Esas olarak midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından eksprese edilir. Girelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıncısı olmasının yanı sıra, büyüme hormonundan bağımsız etkilere de sahiptir. Girelin sistemik olarak güçlü bir oreksijenik hormondur ve oreksijenik etkisi molar bazda NPY'nin etkisine yakındır (24). Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkileri vardır. Besin alımını uyarır, karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azaltır. Bu etkileri ile enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. İlk hayvan çalışmaları girelinin büyüme hormonu olarak kullanılabileceğini göstermiştir (25).

İnsanda girelin seviyeleri her öğün öncesi zirve yapar ve beslenmeyi takiben hızla en düşük seviyelerine gelir. Girelinin oluşturduğu güçlü beslenme uyarısının kısmen AN aracılı ve büyük ölçüde NPY ve AgRP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Girelin düzeyi anoreksiya, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksiya nevrozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada girelin salınımının, beden kitle indeksi ile güçlü bir şekilde ve negatif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Şaşırtıcı olan bu anoreksik hastaların girelin seviyelerinin kontrollerden anlamlı şekilde yüksek

olmasıdır. Anoreksiya nervozada artan girelin seviyelerinin, şişmanlıkta görülen leptin direnci gibi patofizyolojik bir durumu yansıtır yansıtmadığı veya bu artışın bir kompenzatuvar mekanizma olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yüksek girelin düzeyleri, Prader Willi sendromu olarak adlandırılan bir pediyatrik obezite durumunda da görülmektedir. Bu çok nadir görülen sendrom, hipotoni, çocukluk çağında hiperfaji, obezite, hipogonadizm, mental gerilik ve kısa boyla karakterizedir. Bu sendromun erken hipotalamus gelişmesinde bir defekt sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Girelinin besin alımı ve tokluğun önemli bir düzenleyicisi olduğuna dair bir çok kanıt vardır (24). Şişman kişilerde aşırı beslenmeye cevaben girelin seviyesi azalır. Obez hastalardaki mide bağlama operasyonlarını takiben dolaşımdaki girelin seviyelerinde değişme olduğu ve takiben iştahın azaldığı gösterilmiştir (24). Girelin antagonisti geliştirmek veya iştahı kontrol etmek için girelin salınımını baskılayan bir mekanizma geliştirmek günümüz obezite tedavi hedeflerinden biridir.

Radyoligand çalışmalarda adrenal, hipofiz, tiroid, over, plasentada ve testislerde girelin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir, bu nedenle girelinin enerji dengesinin sağlanması dışında önemli fizyolojik rollerinin de olabileceği düşünülmektedir (24).

Oreksinler (diğer adıyla hipokretinler) olarak bilinen, oreksin-A ve oreksin-B, son zamanlarda sıçan hipotalamusunda tanımlanan iki peptiddir. 130 aminoasit içeren prekürsör prepro-oreksinin proteolizi sonucu oluşurlar (28). Yetim (orphan) reseptör araştırmaları esnasında keşfedilmiş ve i.c.v. uygulanmalarının beslenmeyi uarması nedeniyle iştah anlamına gelen oreksin ismi verilmiştir (29). İmmunoreaktif liflerinin beyinde geniş ölçüde dağılımının olduğu gösterilen oreksinlerin şimdiye kadar G proteinle eşleşen ve OX₁ ve OX₂ olarak isimlendirilen iki reseptörü tanımlanmıştır. Oreksin-A, OX₁ ve OX₂ reseptörlerinin her ikisine eşit affinite gösterir. Oreksin-B OX₂ reseptörüne yaklaşık 10 kat daha

selektiftir. Prepro-oreksin esas olarak hipotalamusta ve daha az olarak da testisler, adrenal bez ve myenterik pleksusta bulunur. Oreksin-A ve Oreksin-B ise hipotalamusta ve hipotalamus dışındaki SSS'nin bazı bölgelerinde, adrenal bez ve ince barsaklarda gösterilmiştir. OX_1 reseptörü esas olarak hipotalamus, locus coeruleus ve diğer beyin bölgelerinde ve ayrıca omurilikte tanımlanmıştır. OX_2 reseptörü ise hipotalamus, korteks, omurilik ve bazı beyin çekirdeklerinde gösterilmiştir. Her iki reseptör SSS dışında mide gibi perifer dokularda da tanımlanmıştır (28).

Yapılan araştırmalar sonucunda oreksinlerin kardiyovasküler ve nörohormonal işlevlerin düzenlenmesi ve uyku-uyanıklık döngüsünün modülasyonu, susama, nosisepsiyon gibi bir çok fizyolojik işleve katıldıkları gösterilmiştir (28).

Agouti-related protein (AgRP), santral melanokortin MC_4 reseptörlerinin endojen antagonistidir. Farede AgRP'in aşırı sentezi ya da ektopik ekspresyonu obezite ile sonuçlanır. Bu etkisinde α -MSH'nin etkisini antagonize etmesi de kısmen rol oynar (14). AgRP'nin AN'de NPY içeren nöronlarla tamamen eş-lokalize olması ve buradaki melanokortin nöronlarının NPY Y_1 reseptör ekspresyonu yapması, vücut ağırlığının düzenlenmesinde NPY ve melanokortin yollarının sıkı ilişkisi olduğunu göstermektedir (1).

Endojen antagonist AgRP'yi antagonize eden ajanların anti-obeziter ilaç olma potansiyelleri vardır.

Melanosit konsantre edici hormon (MCH), 19 amino asitli siklik bir nöropeptiddir. MCH reseptörü G_i ile eşleşir ve SLC-1 olarak isimlendirilir (3). MCH nöronları esas olarak lateral hipotalamusta bulunur ve yayılımı daha üst beyin bölgelerine olur. Memelideki homologunun işlevi uzun yıllar tespit edilememiştir. Son zamanlarda hipotalamik MCH mRNA'sının açlıkta ve leptin yetmezlikli farelerde up-regüle olduğu gösterilmiştir (30). MCH'un i.c.v. yolla uygulanması besin alımını artırır ve yokluğunda vücut ağırlığı azalır. NPY gibi leptin tarafından

down-regülasyona uğrar fakat bu etkinin doğrudan bir etki mi yoksa artmış NPY ya da AgRP üretimine ikincil olarak mı olduğu bilinmemektedir. Son zamanlarda MCH'dan yoksun farelerin hipofajik ve zayıf olduğu gösterilmiştir. MCH'un SSS'nde ağrının düzenlenmesinde de katılımının olduğu bildirilmiştir (1). MCH antagonistlerinin anti-obeziter tedavide yararlı olabilecekleri düşünülmektedir.

Galanin ilk olarak domuz ince barsağından izole edilmiş 30 amino asitli bir peptiddir. Daha sonra çeşitli türlerin beyin ve perifer dokularında bulunduğu gösterilmiştir. Galaninin santral yolla uygulanması doymuş sıçanlarda besin alımını artırır, tersine antisens oligonukleotidlerle veya antagonistlerle santral galanin seviyesinin azaltılması besin alınmasını azaltır (1). Oreksijenik etkisi NPY'den düşüktür ve onun gibi leptin tarafından düzenlenir (14). Hipotalamik PVN'deki galanin seviyeleri yağ alımı ile de pozitif bir şekilde ilişkilidir. Galaninin G proteini ile eşleşen üç farklı reseptörü (GALP-1, GALP-2, GALP-3) tanımlanmıştır, ancak bunlardan hangisinin besin alınmasına aracılık ettiği bilinmemektedir (1).

Galanin benzeri peptid (GALP), galanin ailesine ait bir peptiddir. GALP'in galaninle birlikte vücut ağırlığı, adipoz doku ve üremenin düzenlenmesinde önemli katılımının olduğu düşünülmektedir (31). GALP nöronları AN'de bulunmakta ve PVN'ye yayılım göstermektedir. GALP nöronlarının leptin reseptör ekspresyonu yaptığı ve leptin tedavisinin de GALP mRNA'sında artış yaptığı gösterilmiştir (31). Ayrıca santral olarak uygulanan GALP'in LHRH-immunoreaktif sinirleri uyardığı ve plazma LH seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle bu peptidin modülasyonu ile üreme işlevinin etkileneceği göz önünde tutulmalıdır.

Opioid peptidler, özellikle endojen kappa agonistleri besin alımını artırır. Bu peptidlerin ödüllendirmede ve özellikle tatlılar gibi bazı besinlerin hoş duyu deneyimlerinde rolü olabileceği düşünülmektedir (14).

Kannabinoidler, besin alımını artırır. CB₁ reseptör antagonistleri halen potansiyel anti-obeziter ilaçlardır (32).

Nitrik oksidin (NO) de iştahın düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. NO sentezinin santral yoldan bloke edilmesi besin alımını azaltır, l-arjinin gibi nitrik oksit donörlerinin uygulanması ise bazı durumlarda besin alımını artırır (32,33).

Kortikosteroidlerin de beslenme davranışının modülasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir. Glukokortikoid uygulanmasının bazı durumlarda iştahı uyardığı ve tersine glukokortikoid yetmezliğinde iştah ve kilo kaybının olduğu iyi bilinmektedir. Leptin düzeyi azaltılmış ve böylece şişmanlık oluşturulmuş deney hayvanlarının adrenal bezi çıkarıldığında şişmanlık gelişmesinin tamamen önlenmesi durumu özellikle dikkat çekicidir (34,35). Ancak kortikosteroidlerin vücuttaki yaygın etkileri nedeniyle obezite veya kaşeksi tedavisinde kullanıma olasılıkları oldukça sınırlıdır.

Glikoz, triptofan, l-arjinin ve yağ asitleri gibi besin öğelerinin de iştahın modülasyonunda önemli oldukları uzun zamandır bilinmektedir. **Glikozun** enerji alımının düzenlenmesindeki rolü açıktır. Ön hipotalamusta glikoza duyarlı nöronlar vardır ve bunların bazıları aynı zamanda insüline de duyarlıdır. Açlık, hipogliseminin özelliklerinden birisidir ve glikozdaki nispeten küçük değişikliklerin bazı durumlarda öğün başlangıcını tetikleyebileceği de ileri sürülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada glikoza duyarlı bazı nöronların oreksin içerdiği ileri sürülmüştür (14). **Triptofan** ve **L-arjinin** (nitrik oksit öncülü) gibi amino asitler de iştah düzenlenmesinde rol oynarlar. Fakat fizyolojik önemleri tam olarak bilinmemektedir (33,35). **Yağ asitleri** de iştahın düzenlenmesine katılırlar, örneğin metil parmoksilat gibi yağ asidi oksidasyonunu baskılayan ajanlar besin alımını artırır; ancak bu etkinin karaciğerden gelen periferik uyarılarla mı olduğu yoksa santral kaynaklı mı olduğu açık değildir. Leptinin bazı durumlarda yağ asitlerini modüle edebileceği de ileri sürülmektedir (14).

Adiponektin yağ hücrelerinden türeyen bir hormondur, ekspresyonu ve salınımı şişmanlıkta ve/veya tip II diyabette azalır. Adiponektinin esas olarak obez farelerde karaciğer ve kaslardaki trigliserid içeriğini azaltarak insülin rezistansını azaltabileceği gösterilmiştir. Adiponektinin tek enjeksiyonu şişman ve diyabetik farelerde kan glukoz seviyelerini daha fazla düşürdüğü ve bu etkinin insülin seviyelerini arttırmakla olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu sonuçlar adiponektin uygulamasının, tip II diyabette insülin direnci için yeni bir tedavi modeli olabileceğini göstermektedir. Düşük adiponektin seviyelerinin HIV ile beraber olan metabolik sendrom ve tümörlerle ilişkili insülin direnci ile de ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (36).

Enerji harcanmasının artırılması

Bazal metabolizma ile fiziksel etkinlik ve adaptif termojenezise bağlı harcanılan enerji, toplam harcanılan enerjiyi oluşturur. Tiroid hormonunun ve sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalinin özellikle yağ dokusu ve iskelet kasındaki adaptif termojenezise belirgin bir etkisi vardır. Ancak tiroid hormonu beden kitlesinin kaybı ile birlikte kemiklerden Ca⁺⁺ mobilizasyonuna neden olur, ayrıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını da uyarır (3).

Kemirgenlerin kahverengi yağ dokusu (BAT) mitokondriden zengindir. Yağa selektif β_3 -adrenoreseptörler hem yağın mobilizasyonunda hem de mitokondriyal uncoupling protein-1 (UCP-1) aracılı yakılmasında rol oynarlar. β_3 -adrenoreseptör agonistlerinin anti-obeziter ve antidiyabetik özellikleri kemirgenlerde gösterilmiştir ancak insandaki enerji harcanması üzerine etkileri hala tartışmalıdır.

Yetişkin insanda major termojenik doku iskelet kasıdır, non-obezlerde vücudun %40'ını oluşturur ve dinlenme esnasında toplam oksijenin %20-30'unu tüketir. Son birkaç yılda UCP-1'in dizilimine büyük ölçüde benzer bazı proteinlerin non-BAT dokularda da eksprese edildiği ve bunların termojenezise katıldıkları gösterilmiştir

(37). UCP-2 vücutta geniş ölçüde dağılır, UCP3 ise özellikle iskelet kaslarında eksprese edilir. UCP-2'nin yaygın dağılımı nedeniyle istenmeyen etkilerinin sık olması beklenir ve bu yüzden anti-obeziter ilaç olamaz, ancak UCP-3'ün iskelet kasına spesifik olması nedeniyle insanda vücut termojenezisinin artırılması için emniyetli olduğu düşünülmektedir. İskelet kası UCP-3 geninin mutasyonları şiddetli obezite ve tip II diyabette tanımlanmıştır (38). UCP-3'ün aşırı sentezi hiperfaji ve zayıflama ile sonuçlanır ve beraberinde glukoz toleransı oluşur. Böylece UCP-3 etkinliğinin farmakolojik olarak uyarılması şişmanlık ve tip II diyabet tedavisinde yararlı olabilir.

Anti-obeziter ilaç hedeflerinden birisi de yağ depolanmasına farmakolojik müdahalelerdir. Deneysel ve klinik çalışmalarda yağ hücresinin farklılaşmasının düzenlenmesinde peroksizom proliferatör aktivated reseptör- γ (PPAR- γ) gibi bazı nükleer reseptörlerin hayati rol oynadığı gösterilmiştir (3). PPAR- γ 'nın aktivasyonu dolaşımdaki serbest yağ asit miktarını azaltır ve periferdeki insülin duyarlılığını artırır. Ancak çeşitli PPAR- γ ligandları (hepsi tiazolidinedion'lardır) tip II diyabet tedavisi ve şişmanlığa karşı etkin değildirler, hatta kilo bile aldırabilmektedirler (3).

Yağ dokusunun boyutunu düzenlemede rolü olan yüksek hareketli grup-1 protein (HMG1-C), farede yüksek yağlı diyetle beyaz yağ dokusu (WAT) oluşturur ve yağ hücresi sayısının artmasına yol açan preadiposit çoğalmasını sağlar (3). HMG1-C'den yoksun farelerin obezite gelişmesine eğilimleri azalır. WAT'taki protein perilipinin bazal hormon sensitif lipazın (HSL) etkinliğinin inhibisyonunda hayati rol oynadığı gösterilmiştir. Perilipin yetmezlikli fareler zayıftır ve şişmanlığa dirençlidir (39). WAT oluşumunun farmakolojik olarak inhibisyonu yalnızca yağ oksidasyonunun aşırı arttığı ve yağ emiliminin azalması ile beraber olan durumlarda emniyetli olabilecektir (3).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması ve takiben yağ dokusundan noradrenalin salınmasının ağırlık kaybına yol açtığı bilinmektedir. β -adrenoseptörlerin WAT'ta noradrenalin tarafından

uyarılması lipolizi uyarır. BAT içindeki β -adrenoseptörlerin uyarılması termojenezis yoluyla enerji harcanmasını artırır.

Sonuç olarak enerji metabolizması, yukarıda özetlenen çok sayıda etken tarafından düzenlenmektedir. Ancak verilerin çoğu obez kemirgenlerden elde edilmiştir ve bu verilerin tümünün insanlara uygulanıp uygulanmayacağı ayrıca sorgulanabilir. Sayılan etkenlerin her biri enerji dengesinin modülasyonu için düşünülebilecek moleküllerdir veya potansiyel hedeflerdir. Bu moleküllerin agonistleri veya antagonistlerinin duruma göre uygulanmasıyla obezite ya da kaşeksinin tedavi edilebilmesi umulmaktadır. Enerji metabolizmasını modüle eden söz konusu moleküllerin salt beslenmeye değil farklı bir çok işleve aracılık etmesi nedeniyle muhtemel istenmeyen etki sıklığı azımsanmayacak ölçüde çok olacaktır. Bu nedenle selektif ajan bulmak özellikle önem taşımaktadır. Ayrıca her durumda ilaç, diyet ve egzersiz programı ile birlikte verilmelidir. Unutulmaması gereken esas nokta da özellikle obezite tedavisinde kilo kaybının nihai amaç olmayıp, obeziteye eşlik eden hastalıkların morbidite ve mortalite sıklığının azaltılması olduğudur. Bu nedenle klinisyenlerin ilaç tedavisinde yarar/zarar oranını göz önünde tutması çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Parker EM. *The Role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. Neurotransmissions* 1999, 15: 3-11.
2. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA* 1999, 282: 1568-1575.
3. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. *Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22: 247-254.

4. Adan RA, Gispen WH. Brain melanocortin receptors: from cloning to function. *Peptides* 1997, 18(8):1279-1287.
5. Spiess J, Villarreal J, Vale W. Isolation and sequence analysis of a somatostatin-like polypeptide from ovine hypothalamus. *Biochemistry* 1981, 20:1982-1988.
6. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, et al. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 1998, 29: 293-298.
7. Elias CF, Lee C, Kelly J et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998, 21:1375-1385.
8. Van der Ploeg LHT. Obesity: an epidemic in need of therapeutics. *Curr Opin Chem Biol* 2000, 4: 452-460.
9. Inui A. Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Molecular Medicine Today* 1999, 5: 79-85.
10. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research* 2000, 54: 25-58.
11. Sahu A, Carraway R.E, Wang Y.P. Evidence that neurotensin mediates the central effect of leptin on food intake in rat. *Brain Research* 2001, 888: 343-347.
12. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF et al. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat. Med.* 1998, 4:1152-1156.
13. Wilding JPH, Gribbey SG, Bailey CJ et al. Increased neuropeptide Y messenger RNA and decreased neurotensin messenger RNA in the hypothalamus of the obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 1993, 132: 1939-1944.
14. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* 2002, 19: 519-627.
15. Sahu A, Karla SP. Neuropeptidergic regulation of feeding behavior, neuropeptide Y. *Trends Endocrinol Metab* 1993, 4: 217-224.
16. Van Dijk G, Thelie TE. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress. *Neuropeptides* 1999, 33: 406-414.
17. Seeley RJ, Blake K, Rushing PA, et al. The role of CNS glucagon-like peptide-1 (7-36) amide receptors in mediating the visceral illness effects of lithium chloride. *J Neurosci* 2000, 20: 616-1621.
18. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *Engl J Med* 2003, 349: 941-948.
19. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1992, 327: 329-337
20. Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome. *Cancer* 1997, 79: 1828-1839.
21. Plata-Salamán CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neuroscience Biobehav. Rev.* 1991 15: 185-215.
22. Kokot F, Ficek R. Effects of Neuropeptide Y on Appetite. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1999, 25: 303-305.
23. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001, 12: 118-122.

24. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International* 2003, 27: 12-14.
25. Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000, 141: 4325-4328.
26. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans *Diabetes* 2001, 50: 1714-1719.
27. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 174-178.
28. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacology & Therapeutics* 2002, 94: 51-61.
29. Takeshi SMD. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regulatory Peptides* 1999, 85: 25-30.
30. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996, 380: 243-247.
31. Gundlach AL. Galanin/GALP and galanin receptors: role in central control of feeding, body weight/obesity and reproduction? *Eur J Pharmacol* 2002, 440: 255-268.
32. Colombo G, Agabio R, Diaz G et al. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998, 63: 113-117.
33. Morley JE, Flood JF. Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sci* 1991, 49: 707-711.
34. King BM, Smith RL. Hypothalamic obesity after hypohysectomy or adrenalectomy: dependence on corticosterone. *Am J Physiol* 1985, 249: 522-526.
35. Bender DA. Uptake of tryptophan into the brain: dietary influences on serotonergic function. *Bibl Nutr Dieta* 1986, 38: 82-86.
36. Beltowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003, 9: 55-61.
37. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate In mammals. *Physiol Rev* 1997, 77: 731-758.
38. Agyropoulos G. Effects of mutations to the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation to severe obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1998, 102: 1345-1351.
39. Martinez-Botas J. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity In *Lep^{db/db}* mice *Nat Genet* 2000, 26: 474-479.