



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DENEYSEL METABOLİK SENDROM OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ARTMIŞ KAN
GLUKOZUNA NEUROMEDİN U YANITININ ARAŞTIRILMASI**

RIZA ALTINEL

DENİZLİ

KASIM 2019

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL METABOLİK SENDROM OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ARTMIŞ KAN
GLUKOZUNA NEUROMEDİN U YANITININ ARAŞTIRILMASI

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

RIZA ALTINEL

Tez Danışmanı: Prof.Dr Vural KÜÇÜKATAY

Kasım 2019

Denizli

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAY FORMU

Rıza Altinel tarafından Prof. Dr. Vural Küçükataş yönetiminde hazırlanan **“Deneysel Metabolik Sendrom Oluşturulmuş Sıçanlarda Artmış Kan Glukozuna Neuromedin U Yanıtının Araştırılması”** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr. Vecihe Nimet Uysal.....

Akdeniz Üniversitesi

Danışman: Prof.Dr. Vural Küçükataş.....

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof.Dr. Z. Melek Küçükataş.....

Pamukkale Üniversitesi

26.12.2019

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nuntarih ve 39/10 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hakan AKÇA
Müdür

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı :Rıza ALTINEL

İmza



:

ÖZET

DENEYSEL METABOLİK SENDROM OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ARTMIŞ KAN GLUKOZUNA NEUROMEDİN U YANITININ ARAŞTIRILMASI

Rıza ALTINEL

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY

Kasım 2019, 54 Sayfa

Metabolik Sendrom, insülin direnciyle başlayan ve sonuçları ölümcül olabilen bir endokrinopatidir. Bu tablonun gelişmesinde abdominal obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaşlanma, hormonal bozukluklar ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) obezite ve tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi obezite ile ilişkili patolojilerin tedavisinde hedef haline gelmiştir. Alt GİS'ten salınan inkretin adı verilen hormonlar glikoz metabolizması üzerine olumlu etkiler yaparken, üst GİS'ten salınan dekretin genel ismi ile anılan ve henüz tam olarak tanımlanmamış hormonlar glikoz metabolizması üzerine olumsuz etki yaparlar. Nöromedin U (NMU) üst GİS bölgesinden salındığı bilinen dekretin hormon adayıdır. Çalışmalar perfüze edilen insan pankreas adacıklarında ve sıçan pankreasında glikozlu uyarılan insülin sekresyonunu baskıladığını göstermiştir. Bu etki inkretinlerin etkisinin tersidir. Biz araştırmamızda früktoz diyeti ile geliştiremediğimiz metabolik sendrom modelinde bazal NMU düzeylerini ve oral glikoz tolerans (OGT) testine verilen NMU yanıtının ne olacağını araştırmadık. Plazma total kolesterol, LDL ve HDL değerleri, HOMA-R skoru, retroperitoneal yağ miktarının kontrolden farklı olmaması etkin bir metabolik sendrom geliştiremediğimizi gösterdi. Bazal NMU düzeyi Yüksek Früktoz Diyeti (YFD) ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksekti. Bu yükseklik OGT'nin 30. dakikası hariç 60 ve 120. dakikalarda da izlenmiştir. NMU ile ilgili bu bulgu literatürde ilktir ve bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Neuromedin U, Decretin, İnkretin, İnsülin Direnci

Bu Çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırmalar projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2018SABE030)

ABSTRACT**INVESTIGATION OF NEUROMEDIN U RESPONSE TO INCREASED BLOOD
GLUCOSE IN RATS WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME**

ALTINEL, Riza
M.Sc. Thesis in Physiology

Supervisor : Prof.Dr. Vural KÜÇÜKATAY (MD, PhD)

November 2019, 54 Pages

MetS is an endocrinopathy that starts with insulin resistance and can be fatal. Abdominal obesity, immobile lifestyle, aging, hormonal disorders and genetic factors play a role in the development of this condition. The gastrointestinal system (GIS) has become the target organ for the treatment of obesity-related pathologies such as obesity and type 2 diabetes, metabolic syndrome. While Hormones called incretin released from lower GIS have positive effects on glucose metabolism. Hormones called decretin released from upper GIS have a negative effect on glucose metabolism. Neuromedin U (NMU) is a decretin hormone candidate known to be released from the upper GIS region. Studies have shown that it suppresses glucose-induced insulin secretion in perfused human pancreas islets and rat pancreas. This effect is the opposite of that of incretins. In our study, we planned to investigate basal NMU levels and the NMU response to oral glucose tolerance (OGT) test in the rat model of metabolic syndrome that we won't develop with high fructose diet. Plasma total cholesterol, LDL, HDL values, HOMA-R score and retroperitoneal fat amount did not differ from control showed that we could not develop an effective metabolic syndrome. Basal NMU levels were significantly higher in rats fed the High Fructose Diet (HFD) compared to the control group. This increment in NMU level was also observed at 60th and 120th minutes except for 30th minute of OGT test. This finding about NMU is the first in the literature and more detailed studies are needed on this subject.

Keywords: Metabolic Syndrome, Neuromedin U, Decretin, Incretin, Insulin Resistance

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project numbers 2018SABE030

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım, tezimin sürdürülmesi ve sonlandırılmasında büyük katkıları bulunan kendisini her konuda örnek aldığım başta tez danışman hocam Prof.Dr.Vural KÜÇÜKATAY'a,

Bu tez çalışmamda değerleri yorumlarını, desteklerini esirgememiş olan hocalarım Prof.Dr.Melek BOR KÜÇÜKATAY ve Prof.Dr.Saadettin ÇALIŞKAN'a,

Tez çalışmamda kullandığım materyallerin temin edilmesinde ve analizlerinde her türlü desteği sağlayan değerli asistan arkadaşlarım, Dr.Fatih ALTINTAŞ, Melek TUNÇ ATA, Dr.Dilek SAYIN'a ve Fizyoloji Anabilim dalındaki tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu süreçte desteği ve sabrıyla yanımda olan eşim Merve ALTINEL'e ve değerli dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Kasım – 2019

RIZA ALTINEL

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç.....	4
2.KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI.....	5
2.1 Metabolik Sendrom Tanımı.....	5
2.2. Metabolik Sendrom Sıklığı.....	5
2.3. Metabolik Sendromda Patogenez.....	6
2.3.1 Abdominal Obezite	7
2.3.1.1 FFA	7
2.3.1.2. TNF α	7
2.3.1.3 CRP.....	8

2.3.1.4 IL-6	8
2.2.1. 5 PAI-1	8
2.2.1.6 Adinopektin.....	9
2.3.1.7 Leptin.....	9
2.3.2.İnsülin Direnci.....	10
2.3.3 Dislipidemi.....	10
2.3.4 Hipertansiyon	11
2.4.1. Fruktoz Beslenme Modeli	11
2.5.1. Tanı Kriterleri.....	12
2.5.2 Sıçanlarda Tanı Kriterleri.....	12
2.6 .Tedavi Yöntemleri	13
2.7 İnkretin.....	13
2.8. Decretin.....	14
2.9.1. Neuromedin U Tanımı ve Yapısı.....	14
2.9.2 .Organ ve Doku Dağılımı.....	15
2.9.3. Reseptörleri.....	16
2.9.4. İşlevi.....	16
2.9.5. Fizyolojik Roller.....	17
2.9.5.1. Düz Kas Kontraksiyonu.....	18
2.9.5.2. Kan Basıncı ve Akımı.....	18
2.9.5.3. Glikoz Regülasyonu.....	18
2.9.5.4. Gastrik Boşalma.....	19
2.9.5.5. Stres.....	19
2.9.5.6. Beslenme ve Enerji Hemostazı.....	20

2.9.6. Hipotez.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	21
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	21
3.3. Parametrelerinin Ölçülmesi.....	22
3.4. İstatiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR	24
4.1. Ağırlık Ölçümü.....	24
4.2. Total Kolesterol.....	25
4.3. Trigliserid Düzeyi.....	26
4.4. HDL Düzeyi.....	27
4.5. Retroperitoneal Yağlar.....	28
4.6. Açlık Kan Glukoz.....	29
4.7. Açlık Kan İnsülini.....	30
4.8. OGTT'ye Verilen Glikoz Yanıtı.....	31
4.9. OGTT'ye Verilen İnsülin yanıtı.....	32
4.10 Homa-IR Skoru.....	33
4.11. OGTT'ye Neuromedin U Yanıtı.....	34
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR.....	40
7.KAYNAKLAR.....	41
8.ÖZGEÇMİŞ.....	54



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Metabolik Sendrom Şeması	6
Şeki 2.2. NmU' nun Fizyolojik Rollerini	17
Şekil 4.1. Ağırlık Ölçümü	24
Şekil 4.2. Total Kolesterol	25
Şekil 4.3. Trigliserid Düzeyi	26
Şekil 4.4. HDL Düzeyi	27
Şekil 4.5 Retroperitonal Yağlar	28
Şekil 4.6. Açlık Kan Glukozu	29
Şekil 4.7. Açlık Kan İnsülini	30
Şekil 4.8. OGTT'ye Verilen Glikoz Yanıtı	31
Şekil 4.9. OGTT'ye Verilen İnsülin yanıtı	32
Şekil 4.10. Homa-IR Skoru	33
Şekil 4.11. OGTT'ye Neuromedin U Yanıtı	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Activate RAAS.....	Aktif Renin Anjiotensin – Aldosteron Sistemi
ApoB.....	Apolipoprotein B
AT I.....	Anjiotensin 1
AT II.....	Anjiotensin 2
BMI.....	Vücut kütle indeksi
Ca.....	Kalsiyum
CDNA.....	Tamamlayıcı DNA
C-FOS.....	Aktivator Protein-1 (AP-1)
CHO.....	Karbonhidratlar
CRH.....	Kortikotropin serbestleştirici hormon
CRP.....	C Reaktif Protein
DDP-4.....	Dipeptidil peptidaz 4
DM.....	Diabetes Mellitus
DNA.....	Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA.....	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK.....	Extracellular signal-regulated Kinaz
ERK1.....	Extracellular signal-regulated Kinaz 1
ERK2.....	Extracellular signal-regulated Kinaz 2
FFA.....	Serbest Yağ Asitleri
G protein.....	Bir protein ailesi
Gαq11.....	G proteini
GİP.....	Glukoz Bağımlı insulintropik peptit
GİS.....	Gastro intestinal sistem
GLP-1.....	Glukagona benzer peptit
Glut.....	İnsuline duyarlı glukoz taşıyıcısı

Glut4.....	Glukoz taşıyıcısı 4
GPRS.....	G Proteinine bağlı reseptör
GSH.....	İndirgenmiş glutatyon
HDL.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hft	Hafta
HNMUR1.....	İnsan Neuromedin U reseptörü 1
HNMUR2.....	İnsan Neuromedin U reseptörü 2
HOMA.....	Homeostasis Model Assesment
ICV.....	Intra serebro vasküler
Ig G.....	İmmunoglobulin G
İL-6.....	İnterlokün 6
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IP3.....	İnositol trifosfat
K.....	Kontrol grubu
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
Kal.....	Kalori
Kg.....	Kilogram
Kg/m2.....	Kilogram bölü metrekare
LDL.....	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MET.....	Mezenkiyal epitelyal geçiş faktörü
MetS.....	Metabolik sendrom
mg/dl.....	miligram bölü desilitre
mg/g.....	miligram bölü gram
mmhg.....	milimetreciva
Mmol/L.....	minimolbölü litre
m RNA.....	Mesajcı RNA
NCEP ATP-3.....	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli
NMU.....	Neuromedin U
NMUR1	Neuromedin U reseptörü 1
NMUR2,,,,.....	Neuromedin U reseptörü 2
NHANES.....	Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı
ObRS.....	Leptin Reseptor
PAI-1,,,,,.....	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PAUHADYEK	Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu
Pı.....	Fosfoinositid

PLC.....	Fosfolipaz C
PPAR.....	Peroksizom proliferatör aktive
PTX	Bordettalla pertussis toksini
PYY.....	.Peptit YY
PVN.....	.. Paraventriküler Çekirdek
RAS.....	Renin Anjiotensin Sistem
T cells	T hücreleri
TNF Alfa Tümör nekroz faktörü alfa
TNFR1.....	Tümör nekroz faktörü reseptörü 1
TNFR2.....	.Tümör nekroz faktörü reseptörü 2
TG.....	Trigliserid
T2DM.....	Tip 2 Diabetes Mellitus
TPA.....	Doku plazminojenik aktivatörü
VKİ.....	.Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WS.....	Bel çevresi

1.GİRİŞ

Obezite ve Tip 2 diyabet, metabolik sendrom (MetS) gibi obezite ile ilişkili patolojiler tüm dünyada ülkelerin sağlık sistemlerini önemli oranda tehdit eder boyutlardadır. (Buchwald vd. 2009). Obezite nedenli Tip 2 diabet prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır (Rathmann ve Giani 2004). Bir çok ülkede epidemik hale gelmiş bel çevresi kalınlığı artışı ve MetS olarak patofizyolojiler kardiovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi bozuklukların ortaya çıkmasını sebep olan ve/veya kolaylaştıran durumlardır (Buchwald vd 2009). Gerek diyabet gerekse de MetS obezite ile yakın ilişkilidir ve mortalite ve morbitidenin dünya çapında en önemli sebepleri arasında sayılmaktadırlar (Bray ve Bellanger 2006). Genetik faktörlerin obezite gelişimine katkısı bilinmekte ise de, günümüzde obez birey sayısındaki dramatik artış sebebinin genetik faktörlerden ziyade hayat tarzı değişikliği ve çevresel faktörlere bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Cardon vd 1994). Bu metabolik bozukluğun 2040 yılına dek 640 milyon insanı etkileyeceği hesap edilmiştir (International Diabetes Federation 2016). MetS insülin direnciyle başlayan ve sonuçları ölümcül olabilen bir endokrinopatidir (Balkan 2013). Bu tablonun gelişmesinde abdominal obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaşlanma, hormonal bozukluklar ve genetik faktörler rol oynamaktadır (Grundy vd 2005). Polimetabolik sendrom, sendrom X, insülin direnci sendromu gibi olgularla da anılan MetS glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon, abdominal obezite görülmektedir. MetS'in en belirgin bileşenlerinden biri insülin direncidir. Bu kişilerde içsel ve dışardan alınan insüline karşı duyarsızlık vardır. Kalıtsal gen faktörleri insülin direncinin ortaya çıkmasında çok önemlidir. Sağlıklı bireylerde bile %25 oranında genetik olarak insülin direnci bulunmaktadır. Bu oran bozulmuş glikoz intoleransı olanlarda %60'a, tip II DM'lu hastalarda %75'e çıkmaktadır (Grundy 2008). Enerji homeostazisi ve sağlıklı bir metabolizma için bağırsak ve yağ dokusunun önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Bağırsaklardan ve yağ dokusundan salgılanan

ve metabolizmanın sağlıklı sürdürülmesinde rol oynayan çeşitli hormonlar tanımlanmıştır. Bu dengenin bozulması enerji homeostazisini de etkilemektedir. Nitekim MetS'da International Diabetes Foundation tarafından belirlenen ve önemli meslek toplulukları tarafından kabul edilen tanı kriterlerinden biri bel çevresi kalınlığıdır (Alberti vd 2009). Bunun nedeni, karın bölgesindeki yağlanmanın MetS için zemin oluşturmasıdır. Yağ dokusundan salgılanan leptin, rezistin, tümör nekrotize edici faktör-alfa (TNF-alfa), plazminojen aktivatör inhibitörü gibi biyolojik etkinliği yüksek ve önemli mediatörlerin insülin direnci artışında önemli rol oynamasıdır (Nieto-Vazquez vd 2008). Benzer şekilde sindirim sisteminden salgılanan hormonlar da enerji homeostazisinin düzenlenmesinde çok etkilidir. Oral yolla aynı miktarda glikoz verilmesi sonucunda intravenöz yola göre daha fazla insülin salgılandığı uzun yıllardır bilinmekte ve inkretin etkisi olarak adlandırılmaktadır (Holst vd 2016). İnkretin etkisinin nedeni sindirim sisteminden salgılanan insulintropik hormonlar olup bunlar inkretinler olarak bilinmektedir. Bu hormonlar içinde en önemlileri glikoza bağımlı insulintropik peptid (GIP) ve glucagon peptid -1 (GLP-1) şeklinde kabul edilmektedir (Holst vd. 2016). Obezite, tip 2 diyabet ve MetS gibi bozuklukların tedavisine yönelik pek çok araştırma dünya genelinde yürütülmekte ise de, bu çaptaki bir problemin önlenmesine veya tedavisine yönelik başarılı tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Obezite ile mücadele cerrahi olmayan ve cerrahi olan yöntemler olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir. Araştırmalar gastrointestinal sistem cerrahilerinin, cerrahi olmayan tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında kilo kaybında yaklaşık % 60 azalmaya ve glukoz toleransında %80 iyileşme oranına sahip olduğunu göstermiştir (Brolin 2002, Rubino ve Gagner 2002). Bu oran diğer tedavi seçeneklerinin hiç birinde bulunmamaktadır. Bariatrik ameliyatların (kilo kaybı ameliyatları) obezitenin tedavisinin yanısıra obezite ile ilişkili tip 2 diyabet, kalp rahatsızlıkları, bazı onkolojik hastalık türleri, hipertansiyon, uyku apne bozukluğu ve eklem problemleri gibi 40'a yakın hastalığın çözülmesinde veya önemli oranda düzelmesine sebep olduğu gibi tedavi giderlerinin oldukça azalttığı bilinir. Bariatrik cerrahi ile kilo kaybına ilaveten özellikle glisemik stabilizasyonu sağlanması, kan basıncının düşmesi gibi etkiler ortaya çıkar ve bu etkilerin kilo kaybından önce ortaya çıktığı bilinir (Rubino vd 2002). Bu aynı zamanda gastrointestinal cerrahinin metabolik kontrol üzerine doğrudan etkisini göstermektedir. Dolayısı ile gastrointestinal sisteme yapılan çeşitli cerrahi işlemlere, sadece başına kilo verdimek amacı taşımadığı ve işlem sonucu pek çok olumlu metabolik etkileri ortaya çıkardığı için metabolik cerrahi denmektedir (Fändriks 2017). Metabolik cerrahi temel olarak iki hipotez üzerine temellidir. Bunlar ön bağırsak (foregut) hipotezi ve arka bağırsak (hindgut) hipotezidir. Arka barsak hipotez kısmen sindirilmiş besinlerin distal bağırsağa hızla yollanması ile oluşturulan fizyolojik sinyal ile olumlu metabolik etkilerin ortaya çıkmasına dayanır (Moo

ve Rubino 2008). Cerrahi operasyonların günümüzde bildirilen etkilerinin ince barsak kaynaklı enterik hormonlar (inkretinler) sebebiyle ortaya çıktığı belirtilmektedir. En iyi bilinmekte olan enterik hormonlar Glucagon Benzeri Peptid-1=GLP-1 ve Glukoza-bağımlı İnsülinotropik Peptid=GIP ve Peptid YY (PYY)'dir (Laferrère vd 2008). Ön barsak hipotezi ise besinlerin duodenum ve proksimal barsaklardan geçişinin hızlandırılması veya tamamen bypass edilmesinin bu bölgelerden salgılanan ve henüz tanımlanmayan insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde görev alan bir faktör/faktörlerin salınmasının engellenmesi görüşüne dayanır (Rubino ve Gagner 2002, Cummings vd 2004;). Şu ana kadar ön bağırsak hipotezi ile uyumlu inkretinlerin etkisinin tersine iş gören böyle bir hormon veya peptid tanımlanmamış olsa da olası bir faktör veya faktörler için decretin/ decretinler terimi literatürde yer almaya başlamıştır. Konu ile ilgili az sayıda araştırma vardır ve bu çalışmalarda Nöromedin U (NmU) isimli Nöromedinler ailesine ait bir peptidin bir decretin hormonu gibi davranabileceğini ileri sürülmüştür (Alfa vd 2015). NmU ilk olarak domuzdan elde edilmiş bir nöropetiddir ve çeşitli türlerde uterus düz kasını kontrakte ettiği için NmU olarak isimlendirilmiştir (Kangawa vd 1983). NmU dağılımı pek çok memelide araştırılmış ve büyük oranda beyin ve barsak dokusunda bulunduğu gösterilmiş, bu yüzden de barsak-beyin peptidi olarak da isimlendirilmiştir (Austin vd 1995). NmU'nun besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesine katkı sağladığı ortaya konmuştur. Çalışmalar deneysel NmU eksikliği oluşturulan farelerin hiperfajik ve obez olduğunu, Sıçan arkuat ve paraventriküler nükleuslarına verilmesi durumunda ise besin alımını azalttığı bulunmuştur (Howard vd, 2000, Hanada vd 2004, Benzon vd 2014). Yine bu verileri destekleyecek şekilde NMU düzeyi transjenik olarak overeksprese edilmiş farelerde zayıflık ve hipofayı saptanmış, NMU ekspresyonu azaltılmış hayvanlarda ise hiperinsülinemi hiperlipidemi ve artmış adipozite saptanmıştır (Hanada vd 2004, Kowalski vd 2005). NMU düzeyi azaltılan hayvanlarda izlenen artmış insülin, lipid ve adipozite bilindiği gibi metabolic sendromun 5 kardinal bulgusunda üçünü temsil eder. Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) tanımına göre, metabolik sendrom tanısı için, karın bölgesinde yağlanma ile birlikte açlık kan şekeri yüksekliği (≥ 100 mg/dL) veya tip 2 diyabet ,Tansiyon yüksekliği ($\geq 85/130$ mm Hg) veya hipertansiyon hastalığı HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde < 40 mg/dL; kadınlarda < 50 mg/dL) Trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dL). Sıçanlarda tanımlanmış kesin metabolik sendrom kriterleri olmamakla birlikte (Bhansali vd. 2013) , bir çalışmada (Kim vd 2010) metabolik sendromu tanımlamak için Yüksek Fruktoz Diyeti'nden sonra serum trigliserit düzeyinin > 130 mg/dl olması bir ölçüt olarak kullanılmıştır. Başka bir çalışmada (Espitia-Bautista vd 2017) hayvanlar için aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasını karşıladığında metabolik sendrom varsayılmıştır: hiperglisemi (açlıkta > 100 mg/dl), glikoz tolerans testinde (GTT) son noktadaki eğrinin

(120 dakika sonra) bazal seviyelerden istatistiksel olarak daha yüksek olması, hiperinsülinemi (>6 ng/dL), obezite (vücut ağırlığında %10 artma) ve artmış karın yağ oranı (toplam vücut ağırlığının %3'ünden fazla), yüksek kolesterol (>175 mg/dl) ile hipertrigliseridemi (> 150 mg/dl) yüksek görülmesi şeklinde tanımlandı.

1.1Amaç:

Literatürde metabolik sendrom, ve diyabet gibi obezite ile yakın ilişkili patolojilerde NMU'un olası rolü yeterince çalışılmamıştır. Biz araştırmamızda früktoz diyeti ile geliştireceğimiz metabolik sendrom modelinde NMU düzeylerini araştırmayı planladık. Araştırmamızda NMU'nun deprezin etkisinden yola çıkılarak; metabolik sendromlu sıçanlarda NMU düzeylerinin ne olduğu ve Oral Glukoz Testi (OGTT) sonrası 0, 30, 60 ve 120 dakikalarda besin alımına cevaben gastrointestinal sistemin NMU yanıtı metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanlarda izlenecek ve kontrol grubu ile mukayese edilmesi amaçlanmıştır.

2. KURUMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Metabolik Sendrom Tanımı:

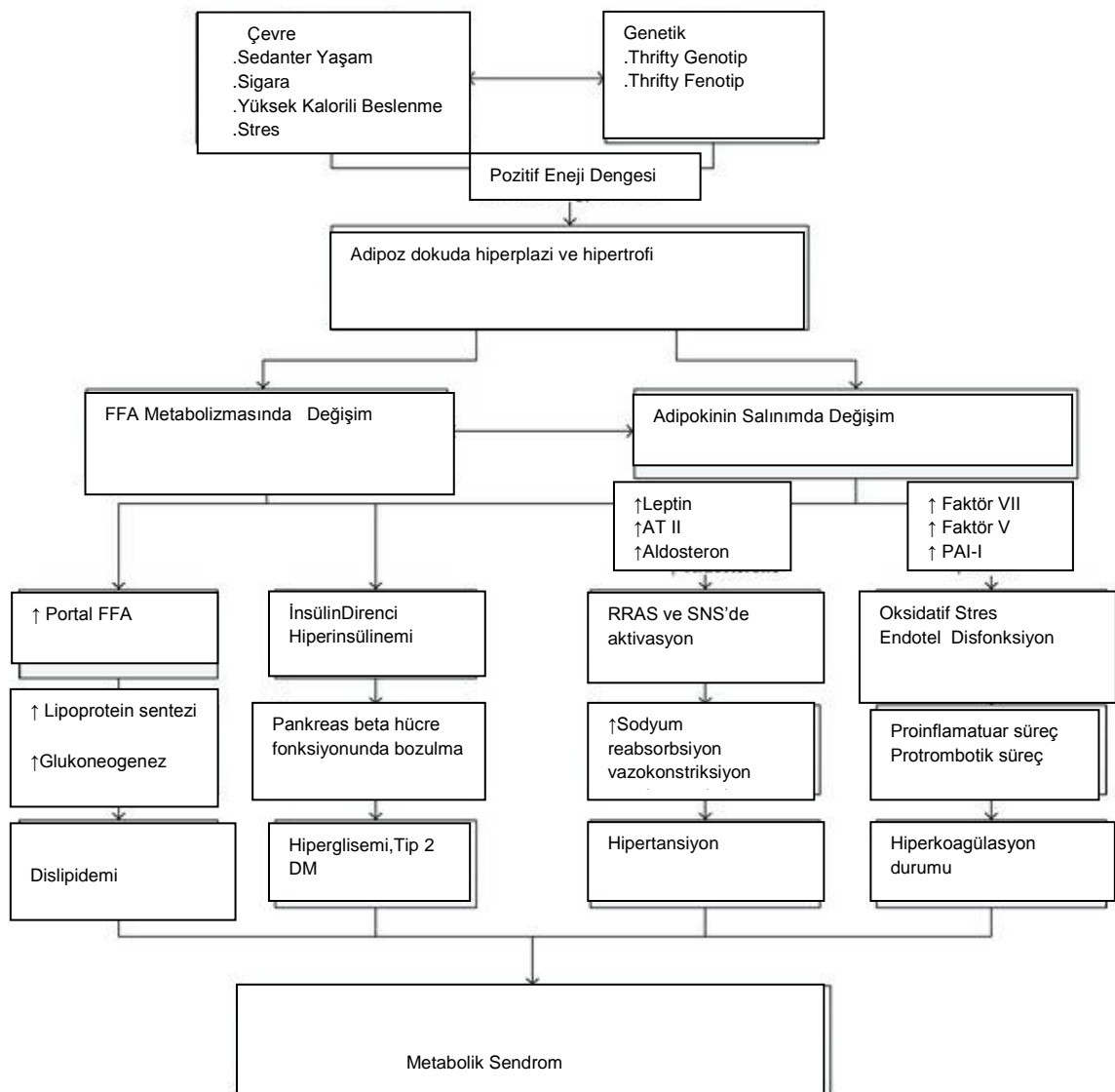
Metabolik sendrom, insülin direnci ile ilişkili abdominal bel çevresi kalınlaşması, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların birbirini takip ettiği ölümcül bir endokrinopatidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte hipertansiyon ($> 160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite oluşumu ve mikroalbuminüriden en az ikisi bulgunun görülmesi şeklinde tanımladı (Zimmeti , Alberti vd 1998).

2.2. Metabolik Sendrom Sıklığı:

Dünya çapında MetS'in yaygınlık sıklığı, çalışılan popülasyonun bölgeye, kentsel çevreye veya kırsal çevreye, etnik köken , yaş, cinsiyet ve ırk bileşimine ve sendromun tanımına bağlı olarak < 10 'dan $\% 84$ 'e kadar değişmektedir (Kolovou ve Salpea 2007, Lamerce vd 2013). .Bir Framingham Kalp Çalışması raporu, 16 yıllık bir süre içinde $22,25$ kg'lık bir ağırlık artışının, MetS'i geliştirme riski nin $\% 45$ 'e kadar artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Wilson vd 2009). Metabolik değişiklikler eşzamanlı olarak tesadüfen beklenenden daha sık ortaya çıkar ve birkaç faktörün birleşmesi, tek başına bireysel faktörlerle ilişkili risk üzerinde ve üstünde kardiyovasküler riskleri artırır (Reily vd 2009). Risk, mevcut MetS bileşenlerinin sayısıyla artar (Andreais vd 2009)..

2.3. Metabolik Sendromda Patogenez:

Metabolik Sendrom, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucunda kronik, inflamasyon halidir. İnsülin direnci, viseral adipozite, aterosjenik dislipidemi, endotel disfonksiyon, kalıtsal gen yatkınlığı, hipertansiyon, hiperkoagülasyon durumu ve kronik stres sendromu oluşturan çeşitli faktörlerdir (Kaur 2014).



Şekil 2.1. Metabolik Sendrom Şeması. (Kaur 2014).

2.3. Abdominal Obezite:

Günümüz de obezite artmış abdominal bel çevresi kalınlığı olarak gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve dünya üzerinde ki popülasyonunun giderek arttığı gözlenmektedir. Metabolik sendromda merkezi klinik bulgulardandır. Metabolik sendrom proinflamutuar süreç halinde seyreder (Ritchie vd 2007). Bir başka çalışmada abdominal yağ depoları periferik (gluteal, deri altı yağ dokuları) göre insülin direnci, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklarının oluşmasında daha fazla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kissebah vd 1994). Obezite oluşumuyla ilişkili olarak gelişen genel bir sistemik inflamasyonu yayan adipoz dokuda lokal bir inflamasyona yol açar (Trayhun vd 2004). Adipositokinler obezite oluşmasında etkili olurlar ayrıca insülin duyarlılığı (Saleem vd 2009) , oksidatif stres (Tsimikas vd 2009) , enerji metabolizması, ve inflamatuar yanıtın (Jacobs vd 2009) sorumludur.

2.3.1.a. FFA:

Üst vücut subkütanöz adipositler dolaşımdaki FFA'nın çoğunu oluştururlar. FFA karaciğerde ve kaslarda yüksek konsantrasyonlarda görülmesi bypostinsülin reseptörlerini etkileyerek insülin direncinin oluşmasıyla ilgilidir. FFA konsantrasyonları vücut yağ kitlesiyle orantılıdır. Yapılan araştırmalarda üst FFA alt FFA ya göre daha fazla konsantrasyonda vücutta bulunduğu tespit edilmiştir. İnternal visseral adipositler lipolitik ajanlara ilişkili olarak çalışırlar. Ayrıca, iskelet kasının yüksek FFA seviyelerine akut olarak maruz kalması insülin aracılı glikoz alımını inhibe ederek insülin direncine neden olurken, pankreasta kronik olarak yüksek FFA konsantrasyonu görülmesi bir pankreas β -cell fonksiyonunu bozar (Boden vd 2001). Yapılan çalışmalarda karaciğer yağ birikimi olan olgularda FFA'nın yağ birikiminde etkili olduğu belirlenmiş ve olgularda splanik FFA seviyeleri de yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Miles vd 2005). FFA'lar fibrinojen ve PAI-1 üretimini artırır.

2.3.1.b. *TNF* α :

Tümör nekrosiz factor alfa (*TNF*- α) monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenmektedir. 2-1-2 aminoasitli yapıda bir sitokinidir. Adipositlerde parankim

aracısıdır. Otoimmün hastalıklarda inflamasyon başlamasında etkilidir. TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. Metabolik sendromla ilgili yapılan daha önceki çalışmalarda sitokinlerinin insülin direnci oluşmasında plazma serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarında artışla ilişkili olduğu görülmüştür. Obez insanlarda yapılan araştırmada TNF alfa ekspresyonlarının adipoz dokularında yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. Obez sıçanlarda yapılan çalışmada adipoz dokudan TNF alfa aşırı ekspre edilmesi vücut ağırlığında artış ve hiperinsülinemiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (Hotasmigil vd 1995). TNF alfa uygulaması adiposit ve myosit hücrelerinde GLUT 4 seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir (Stephens vd 1991). Başka bir çalışmada insanlarda ve sıçanlarda in vitro olarak TNF alfa uygulaması plazma trigliseritlerinde ve LDL de artışa sebep olmuştur (Feingold ve Grunfeld 1991).

2.3.1.c. CRP

Dolaşımdaki CRP (C reactive protein) konsantrasyonlarında artış metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda obezite, insülin direnci, hipeglisemi, kilo artışı ile CRP arasında pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir. (Timpson vd 1954, Sato Gonzales vd 2004, Deepa vd 2006, Güldiken vd 2007). CRP etki mekanizması tam olarak bilinmese de MetS'de proinflamatuvar süreci başlatmada etkili olduğu bilinmektedir. (Ratazzi vd 2003)

2.3.1.d. IL-6,

İnsanlarda hem adipoz doku hem de iskelet kası tarafından üretilen inflamatuvar etkisi olan sitokindir. IL-6 reseptörü, hipotalamusta iştah ve enerji alımı üzerinde etkisi belirlenmiştir. (Stenlöf vd 2003). Dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonlarında artış obezite, glikoz intoleransı, insülin direnciyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

2.3.1.e. PAI-1:

Bir serin proteaz inhibitörü, intraabdominal adipositler, trombositler ve vasküler endotelyumdan salgılanır. Plazma PAI-1 düzeyleri abdominal obez olgularda artmaktadır (Piccioli vd 2004). Artmış PAI-1 seviyeleri kardiyovasküler riskleri intravasküler trombüs riskiyle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM de

konsantrasyonun yüksek seyrettiği bilinmektedir. Metformin, troglizaton gibi anti diyabetik ilaçlar kullanıldığında Tip 2 diyabetli ve obez bireylerde plazma PAI 1 seviyelerinde düşüş görülmüştür (Troot vd 2006, Mertens vd 2006).

2.3.1.f. adiponektin:

Lipit ve glukoz metabolizmasını düzenler, insülin duyarlılığını artırır, besin alımını ve vücut ağırlığını düzenler ve kronik inflamasyona karşı korur (Liulu vd 2010). Gıda alımında aktive olurken, açlık durumu ise enerji homestazına etkisi vardır (Goldstein ve Scalia 2004) .Kaslarda glikoz taşınmasını artırır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (Eckel vd 2005). İskelet kaslarında GLUT4 translokasyonunu artırarak glukoz sentezini artırır ve glikojen sentezini azaltmaktadır (Ceddia vd 2004). Ayrıca , adiponektinin KAH olanlarda seviyesinin düşük olduğu ve risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (Pischon vd 2005). Ayrıca başka bir çalışmada hipoadiponektineminin insülin direnci, hiperinsülinemi ve yağ kütlesinden bağımsız olarak T2DM gelişme olasılığı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Fumeron vd 2005). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; sükroz ve yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda adinopektin uygulaması sonrası farelerde vücut ağırlığında azalma, yağ asidi ve trigliserit düzeylerinin azaldığı görülmüştür (Yang vd 2012).

2.3.1.g. Leptin:

Adipoz dokuda primer olarak sentezlenmektedir. (Hoggard vd 1997, Sinha 1997). Doğunluk ve enerji alımının düzenlenmesinde rol alan bir adipokindir (Hutley vd 2005). Plazmadaki leptin seviyeleri, obezitenin gelişmesi sırasında artar ve kilo kaybı sırasında azalır. Plazma konsantrasyonları vücut yağ dokusu ile orantılı olarak değişir. Bu yüzden kadınlarda vücut yağ dokusu ve leptin miktarı erkeklere göre daha fazladır (Ostlund vd 2004). Leptin reseptörü (ObRs) santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde tespit edilmiştir (Fei vd 1997) . Leptin reseptörleri santral sinir sisteminde en çok hipotalamusta ve beyin sapında bulunur ve bu reseptörler aracılığıyla sinyaller, tokluk, enerji tüketimi ve nöroendokrin fonksiyonlarını kontrol eder. Aşırı kilolu ve obez bireylerin çoğu, iştahı bastırmayan yüksek bir leptin

seviyesine veya başka bir deyişle leptin direncine sahiptir. Leptin direncinin obezitede temel bir patoloji olduğu düşünülmektedir (Hutley vd 2005).

2.3.2. İnsülin Direnci:

Hücresinin normal olarak insülin hormonuna cevap veremediği patolojik durumdur (Wang G 2014). Alınan glikozun enerjiye çevirilemediği için insülin alımı, metabolizması veya depolanması üzerindeki etkilerine karşı direnç olarak tanımlanır (Reaven GM vd 1995). İnsülin direnci, verilen bir insülin dozuna beklenenden daha düşük bir tepki ve yapılan çalışmalarda polikistik yumurtalık hastalığı, sendrom X, kanser, enfeksiyonlar, travma ve en önemlisi obezite ve tip 2 diyabet gibi birçok yaygın görülen hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir (Hotamisligil vd 1999). Obezite, Tip 2 DM de insülin direnci, adipositlerde ve kas dokusunda azalmış insülinle uyarılmış glikoz taşınması ve metabolizması ve hepatik glukoz çıktısının bozulmuş şekilde baskılanmasıyla seyreder (Kim ve Reaven 2010). Morbid obezlerde yapılan çalışmada, obezlerin iskelet kaslarında insülin sinyal yolunda bozukluk ve insülin direnci tespit edilmiştir. (Goodyear vd 1997). İnsülin direnci MetS'de görülen temel bulgularla yakından ilişkilidir ve MeTS'de obezitenin görülmediği durumlarda da bile insülin direnci görülebilir (Cheal vd 2004). Daha önceki yapılan çalışmalar insülin reseptöründeki değişimler insülin direncine sebep olacağı belirlenmiştir. İnsülin direnci Tip 2 Diyabet gelişiminde primer etkisi vardır. Tip 2 Diyabetli hastaların yüzde 85'inde insülin direnci tespit edilmiştir. Diyabetik olmayan bireylerde görülen insülin direncinin kontrol altına alınması oluşabilecek Tip 2 Diyabeti önlemek için çok önemlidir (Hotamisligil vd 1995).

2.3.3 Dislipidemi:

Vücudumuz için kolesterol çok önemli yapıdadır ve birçok fizyolojik mekanizmada rol oynar. Kolesterol vücudumuzda apolipoproteinler B(apo B) ve işaretli proteinler tarafından taşınır. Apolipoprotein B (apoB), yüksek TG'ler, yüksek seviyelerde artış gösteren lipoproteinlerin yüksekliğini içeren aterosjenik lipoproteinlerin ve antiaterojenik HDL-C'nin yapısındaki pertürbasyonları, metabolizmasını ve biyolojik aktivitelerini yansıtan niteliksel lipit anormallikleri görülür. İnsülin direnci çeşitli yollarla

aterojenik dislipidemiye yol açar (Salmenniemi vd 2004) . Dislipidemi çok yaygın olarak görülür. Ülkemizde yetişkinlerde yapılan dislipidemi araştırmasında ise yüzde 80 dislipidemi bulgusu tespit edilmiştir (Bayram vd 2014).

2.3.4 Hipertansiyon:

Metabolik sendrom birçok kardiyovasküler hastalıklara sebep olan bulgular içerir (Grundey vd 2004). Hipertansiyon sıklıkla obezite, glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi metabolik anormalliklerle ilişkilidir. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre vücut kitle indeksinde her artış kan basıncındaki progresif artışla ilişkili olduğu görülmüştür. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların %50 sinden fazlasında klinik bulgularında insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır. Yapılan çalışmalarda İki bulgu arasında tam olarak birbiri arasındaki etki mekanizması açıklanamamıştır (Hotamisligil vd 1995). Çalışmalar, hem hiperglisemi hem de hiperinsülineminin, Anjiyotensin I (AT1) , Anjiyotensin II (AT II) ve ve Anjiyotensiojen reseptörünün ekspresyonunu artırarak Renin Anjiyotensin Sistemini (RAS) aktif hale getirdiğini ve bunun da insülin dirençli hastalarda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ve sonuç olarak, böbrekler sodyum geri emilimini artırır, kalp kalp debisini artırır ve arterler hipertansiyona neden olan vazokonstrüksiyona yanıt verir.

2.4 Fruktoz Beslenme Modeli:

Düzensiz ve sağlıksız beslenme metabolik bozukluklarının oluşmasıyla ilgilidir. Batı tipi beslenme (fruktoz, sükröz gibi karbonhidratlar ve doğmuş yağlar dan zengin besinler tüketme) metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur. Çalışmalarda kullanılan birçok metabolik sendromlu hayvan modeli ; metabolik sendrom oluşturmak için hayvanların yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyetlerle beslenmesiyle metabolik sendrom bulgularından birinin veya birkaçının oluşturulmasına dayanır (Panchal ve Brown 2011). Fruktoz besin kaynağı sükrözdur ve meyveler ve yüksek fruktozlu mısır şuruplarında bulunur. Fruktoz metabolizmada bazı sinyalleri bozarak metabolik sendrom için risk faktörü oluşturur. Fruktoz glikozdan farklı olarak insülin sekresyonunu uyarmaz. Çalışmamızda kullandığımız yüksek

fruktozla beslenme modeli diğer birçok metabolik sendromlu hayvan oluşturma modelinde kullanılmıştır. Hayvanlarda obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi gibi bulgular tespit edilmiştir. Sıçanlarda iki hafta gibi kısa sürede yüksek fruktozlu beslenme modeli metabolik sendrom oluşturur. Bu durum Wistar Albino, Sprague Dawley sıçanlarında gözlenmiştir (Basciano vd 2005). İnsanlarda da yüksek fruktozlu gıdalar tüketme obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet oluşumuyla ilişkili olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir (Micheal vd 2014). Yüksek fruktozlu beslenmenin sonuç olarak metabolik bozukluklara sebep olduğu bunun da enerji alımında ve vücut ağırlığında değişimlerin etkili olduğu belirlenmiştir (Tappy ve Le 2014).

2.4.1. Tanı Kriterleri:

Metabolik Sendromda farklı kuruluşlara ait farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde ortak kullanılan değerler insülin direnci, bel çevresi yağ oranı, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL). Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) göre abdominal obezite ile aşağıdaki iki kritere sahip bireyin metabolik sendrom olduğu tanımlandı. Açlık kan şekeri yüksekliği (≥ 100 mg/dL), hipertansiyon ($\geq 85/130$ mm/Hg), HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde < 40 mg/dL; kadınlarda < 50 mg/dL), trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dL). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1999 yılındaki tanımına göre bozulmuş açlık glukozu , insülin direnci veya bozulmuş glikoz toleransından herhangi birinin varlığını ve aşağıdaki kriterlerden ikisini gerektirmektedir. Kan basıncı ($140/90$ mmHg) , Dislipidemi: trigliserit (TG) (≥ 1.695 mmol/L) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C ≤ 0.9 Mmol/L(erkek) ≤ 1.0 mmol / L (kadın) , merkezi obezite :bel ve kalça oranı erkekte > 0.90 bayanda > 0.85 veya vücut kitle indeksi > 30 kg/m . Mikroalbuminüri : idrar albümin atılım oranı ≥ 20 μ g / dakika veya albumin kreatinin oranı ≥ 30 mg / g..

2.4.2. Sıçanlarda Tanı Kriterleri:

MetS için sıçanlarda tam olarak tanı kriterleri belirlenmemiştir. Ancak bir çalışmada (Espitia-Bautista vd 2017) sıçanlarda MetS tanımlanması için MetS

kriterlerinden üç veya üçten fazlasının görülmesi gerektiği şeklinde tanımlandı. Bu kriterler: obezite(vücut ağırlığının yüzde 10 üzerinde artış), hiperinsülinemi(>6 ng/dl), glikoz tolerans testinde (GTT) son noktadaki eğrinin (120 dakika sonra) bazal seviyelerden istatistiksel olarak daha yüksek olması, abdominal yağda artış(vücut ağırlığının yüzde 3 ünde artış), kolesterol seviyesinin artması (>175 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) şeklinde görülmesidir.

2.5. Tedavi Yöntemleri:

MeTS da tam anlamıyla tedavi edilemediği için birçok tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Bunlar risk değerlendirilmesi , yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo kaybı, egzersiz, davranış terapisi, farmakolojik yaklaşımlar ve metabolik cerrahidir.

2.6. İncretin:

İncretin etkisi oral yolla alınan glikozun intravenöz alıma göre daha fazla insulin sekresyonu yaratmasına denir. Başlıca incretin hormonları glucagon benzeri peptid (GLP1), gastric inhibitor peptid (GIP) ve Peptit YY dir. Bir öğünün ardından enteroendokrin hücreler tarafından salgılanır ve glikoz üretimini ve pankreatik beta hücrelerinden salgılanmayı artırır (Campbell ve Drucker 2013, Creutzfeldt 2005). İnsülin sekresyonu incretinler adı verilen üst bağırsak hormonları tarafından düzenlenmektedir. GLP 1 ileum ve kolondan salgılanan L hücrelerinden GIP ise bağırsaktaki K hücrelerinden salgılanır ve duodenum ve jejunumda en fazla bulunur. İncretin hormonları pankreas beta hücrelerine etki ederek insülin sekresyonunu artırır. GLP 1'in gıda alımında ve vücut ağırlığında azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. GLP-1'in; alfa hücrelerinde insülin üretimini arttırdığı ve β -hücrelerinin glukoza yanıtını arttırdığı, β -hücre kaybını inhibe ettiği, β -hücre neogenezini arttırdığı gösterilmektedir (Tourel vd 2002, Farilla vd 2003, Kjems vd 2003, Delmeire vd 2004). GLP1 nin DDP 4 tarafından parçalanarak inaktive olur. DDP4 GLP1 ve GIP inaktive eden tek enzimdir (Vilsbøll ve Holst 2004) .GIP gastrik asit sekresyonunu inhibe eder . Peptit YY gastrointestinal anoreksijenik peptidlerden biridir. Hipotalamus ve vagus sinirinin kontrolünde iştah ve besin alımını azaltır (Grudell ve Camilleri 2007).

2.7. Decretin:

Beslenme sırasında insülin sekresyonunu artıran inkretinlerin mekanizması tam olarak ispatlansa da ; inkretinlere göre zıt etki gösteren decretin adı verilen hormonların mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. İnsanlarda ve diğer memelilerde iştah üzerine yapılan araştırmalarda uzun süreli aç kalmanın insülin sekresyonunda olumsuz değişimlere sebep olduğu, glikoz toleransında bozulma, kısmi insülin eksikliklerine, açlık diyabetine sebep olduğu belirlenmiştir (Hofmeister vd 1890, Unger vd1963, Cahill vd 1966, Fink vd 1974 , Lilavivathana vd 1978, Fery vd 1990). Dolaşımdaki artan glikoz β hücre depolarizasyonuna ve insülin sekresyonunu uyarır (Rossman ve Braun 2013). Açlıktan kaynaklanan hormonlar insülin sekresyonunu baskıladığı bulunmuştur (Lilavivathana vd 1978, Unger vd 1963,Ensinck vd1997). Enteroendokrin "decretin" hormonlarının hipoglisemiyi önlemek için insülin salınımını kısıtlayabileceğini öne sürdü. Bu kavram, pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunu baskılayan bir G proteinini tanımlayan son çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (Wang vd 2011) .Bu inhibitör etki Bordetta pertussis toksini (PTX) üzerinde yapılan çalışmada Gi\Go proteinlerinin inhibitör etki yarattığı tespit edilmiştir (Wang vd 2011). Bu nedenle, besin kısıtlamasından sonra, salgılayan hormonlar GSIS'yi β hücrelerinden zayıflatmak için G proteine bağlı reseptöre sinyal verebilir. Spesifik olarak, özellikleri enteroendokrin yapıdan üretilir, açlık ve karbonhidrat eksikliğine bağlı olarak etki gösterir, insülin üreten hücrelerin insülin üretimini ve salgılanmasını baskılar. Bununla birlikte, incretinler gibi, salgının insülin sekresyonu üzerindeki etkisi, sekresyon için bir uyarıcı mevcut olduğunda, besleme sırasında ortaya çıkar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Neuromedin U adı verilen bağırsak beyin peptidinin decretin etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bu etki yapılan çalışmalarda tam olarak kanıtlanamıştır.

2.8.1 Neuromedin U 25 Tanımı Ve Yapısı:

Düz kas kontraksiyonu, kan basıncı regülasyonu, kemik büyümesi, iştah regülasyonunda, endokrin salınımına etkisi olan bir nöropeptiddir. Nmu beyin bağırsak peptididi olarak tanımlanmıştır. NmU ilk olarak domuzdan elde edilmiş bir nöropeptiddir ve çeşitli türlerde uterus düz kasını kontrakte ettiği için NmU olarak isimlendirilmiştir

(Kangawa vd 1983).. İnsan ve sıçanda 174 aminoasit içerir. Salgılanmasında sorumlu 34 aminoasit sinyal peptidi içerir. C terminali molekülün biyolojik aktif kısmıdır. Her ne kadar peptidin N-terminal dizisi türler arasında büyük farklılıklar gösterse de, NMU'nun C-terminal bölgesi büyük ölçüde korunmuştur (Brighton vd 2004) . Bu koruma derecesi, karboksil-terminus dizisinin biyolojik aktivite C terminalinin protransyonal amidasyonu ayrıca hücre içi Ca²⁺ akışı ve kas kontraksiyonu açısından önemlidir (Minamino vd 1985, Funes vd 2012). Bu peptid ailesi nöromedinler B ve C'yi (bombesin benzeri), K (nörokinin B) ve L (nörokinin A,K maddesi veya nörokinin), N (nörotensin benzeri) ve içermektedir. Bu nöromedinler başlıca merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde olmak üzere birçok dokuda bulunur. Yapılan çalışmalarda Neuromedin U ilk olarak domuz düz kas kasında keşfedilmesinden sonra farelerden elde edilen Nmu ile saflaştırıldı ve DNA yapısını belirlemek için sekanslandı (Conlon vd 1988, Minamino vd 1988), kurbağa (Domin vd 1989), tavşan (Kage vd 1991), köpek (O'Harte vd. 1991), ve tavuk (O'Harte vd 1991, Domin vd 1992) tespit edilmiştir. Nmu 9 tavuklarda bağırsakta tespit edildi ve izole edildi. (O'Harte vd 1991) Köpeklerde ise NmU 8 tespit edilmiş ve NMU25 nin C terminusu keşfedilmiştir.

2.8.2. Organ ve Doku Dağılımı:

NMU vücudumuzda yaygın dağılım gösterir. NMU nun dağılımını tespit etmek için NMU benzeri immünoaktiviteyi (NMU-LI) tespit etmek için RIA ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılır ve türler arasında dağılımları farklılık göstermektedir. Sıçanlarda en çok hipofizde ve gastrointestinal sistemde bulunduğu tespit edilmiştir (Domin vd 1987, Steel vd1988). Periferik sinir sisteminde en çok NMU konsantrasyonu enterik sinir sisteminde bulunur (Honzawa vd 1998). Gastrointestinal kanal boyunca ince bağırsakta duodenum ve jejunumda özellikle yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Ballesta vd 1988). Yapılan çalışmalarda pankreas ve karaciğerde NmU tespit edilememiştir (Domin vd 1987). Merkezi sinir sisteminde periferik sinir sistemine göre daha az NMU dağılımı görülür (Budhijara ve Chuck 2009). Beyinde somasentör, motor, işitsel fonksiyonlara sahip bölgelerde bulunur. NmU sıçan, insanda hipofiz bezinin özellikle ön hipofiz bezinde adrenokortikotropik hormon ile kortikotroplarda tespit edilmiştir. Sıçanlarda Nmu mRNA ları en çok ventromedial hipotalamik bölgeler (lateral arcuat nucleus, median eminence), beyin sapında ve vagus sinirinde tespit edilmiştir (Howard.vd 2000) . Merkezi sinir sisteminde NmU nun dağılımı insanda; cDNA snın blot analizi ile kanıtlanmıştır (Hedrick.vd 1988).

NmU nun haberci mRNA ları RT-PCR yöntemiyle; hipotalamus ve pons medulla ve medulla spinaliste düşük seviyelerde tespit edilmiştir (Funes vd 2002). Beyinde en çok hipotalamus, talamus, suffiria nigra, locus coeruleus da NMU seviyeleri yüksektir. Striatum, medulla oblongata, cingulate gyrus, medial frontal gyrusta ise NMU seviyesi daha düşüktür (Domin vd 2009, Fuji vd 2009). NmU nun hücre gövdeleri ağırlıklı olarak restrocaudal kısımdaki arcuat nucleusta bulunur (Ballesta vd1988). Medulla spinaliste ise NMU konsantrasyonu arka kök boynuzda, ön kök boynuzda göre daha yüksek seviyedir. Bu bilgiler medulla spinaliste NMU duyuşsal fonksiyonlarda daha etkin rol oynadığını düşündürür (Domin vd 2009). NMU ayrıca genitoüriner yol boyunca (üretra, vasdeferansta, falloptüleri), lenfositlerde, dalakta endotel hücrelerde bulunduğu tespit edilmiştir (Furness vd 1989). NmU nun dolaşımında serum ve plazma seviyeleri düşük olduğu belirlenmiştir (Furness vd 1989). Bu bilgilerden yola çıkılarak NMU peptidinin hormon etkisinden daha çok lokal etkili bir nöropeptid veya nöromodülatör etki göstereceği düşünölmektedir (Furness vd 1989).

2.8.3. Reseptörleri:

İnsanda şimdiye kadar NMU ya ait iki reseptör saptandı. NMUR1(GPRR66 ve FM3 de olarak da isimlendirilir) ve diğer reseptörü NMUR2(TGR1 ve FM4) olarak da bilinir (Furness vd 1989). Bu reseptörler sınıf A G proteine bağlı reseptörlerden tanımlandı. 7 transmembran alanına sahiplerdir. Doku dağılımına ait tartışmalar vardır. NMUR1 genellikle periferde NMUR2 ise merkezi sinir sisteminde ekspre edildiği bilinir. NMUR1 vücüdümüzde en çok ince bağırsak, midede en çok konsantrasyonlarda bulunur. NMUR2 ise beyinde, özellikle suffia nigra, medulla oblongata, pontin retiküler formasyonu, omurilik ve talamusta, ayrıca hipokampus, hipotalamus ve serebral kortekste tespit edilmiştir (Wang vd 2000, Shan vd 2000). NMU NMUR1 ve NMUR2 reseptörlerinden bağımsız olarak hareket ederler. Her iki reseptör de farklı patern dağılımına sahip A sınıfı G proteinlerine bağlı reseptörlerin örnekleridir.

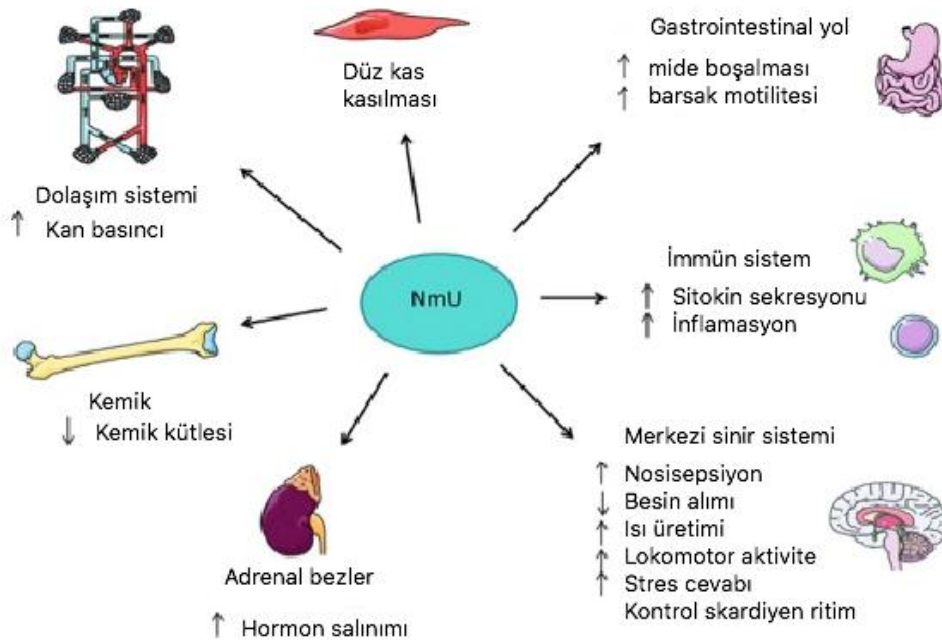
2.8.4. İşlevi:

NmU nun NMUR1 ve NmUR2 reseptörlerine bağlanmasıyla oluşun active ile NmU kalsiyum mobilizasyonu, fosfoinositid (veya PI) sinyalleşmesi

ve cAMP üretiminin inhibisyonu yoluyla hücre içi sinyal iletimine yol açar (Kong vd 2009). Bu oluşan fizyolojik mekanizma reseptörlerin Ga proteinlerine özellikle de Gαq/11 ve Gαi alt birimlerine bağlanmasıyla oluşur (Brighton vd 2003). NmU nun mediatörleri kesin olarak tanımlanmasa bile , hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolunu aktive eder (Brighton vd 2003). NMUR1 ve NMUR2 insanda ve kemirgende nanomolar rangede intracelüler Ca²⁺ sinyal iletimine aracılık etmektedir. HNMUR1 için bu etki fosfonoid asit hidrolize ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Raddatz vd 2000 , Szekeres vd. 2000). Hem NmUR1 ve NmUR2 nin fosfolipaz A2 ve Ca²⁺ ye bağlı aktivasyonu aroknooid salımını uyarır . Daha önceki yapılan çalışmalarda reseptörlerin sinyal iletimi için aktivasyonu genellikle Ca²⁺ ve fosfoinositid sinyalleri yolları ile sağlanır.). Ayrıca her iki reseptör için aktivasyonu mitojenle aktive olan protein kinazla ERK1 ve ERK2 ile sağlanır (Brighton vd 2003).

2.8.5. Fizyolojik Roller:

NmU nun başlıca düz kas kontraksiyonu, enerji hemostazı, beslenme, kan şekerinin düzenlenmesi, kan basıncı ve akımının düzenlenmesi üzerindeki etkileri gibi birçok fizyolojik rolü gösterilmiştir.



Şekil 2.2. NmU 'nun Fizyolojik Rollerini. (Martinez ve Driscoll 2015).

2.8.5.1. Düz Kas Konstraksiyonu:

NmU nun çeşitli doku ve türlerde düz kas kontraksiyonu yarattığı yapılan çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. İlk olarak NmU 25 domuz uterus kasının kontraktabile etkisiyle tanımlandı (Minamino vd 1985). NmU nun kasılma etkisi dokularda türe özgüdür. Örneğin sıçan ve kobayların ince bağırsağında NmU düz kas kasılması üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir. Nmu sürüngenlerde gut motilitesini düzenlenmesinde etkili olduğu ve ince bağırsakta düz kas kasılmasına sebep olmuştur. NmU nun sıçanlarda sirküler düz kasında kasılma etkisi yarattığı tespit edildi. NmU insanda ileumdan düz kaslara yerleşir özellikle longitudinal kaslarda kasılmaya sebep olur ve atrofin ve tetrodoxine direnç gösterir. Üretrada ve mesanede kaslarda in vitro in vivo olarak kasılma yaptığı tespit edilmiştir (Domin vd 1991). Mide ileum ve kolonda da Nmu'nun kasılma etkisi yaptığı belirlenmiştir.

2.8.5.2. Kan Basıncı ve Akımı:

Nmu intramyokardiyal , arter, ven, kılcal damarlarının düz kas tabakasında bulunduğu tespit edilmiştir. Nmu insan arter venlerinde vazodilator etki gösterir (Mithcell vd 2009). Obez bireylerde yağ dokusundan salgılanan NmU tam olarak kanıtlanmamış olsa bile kan basıncını artırabilir. Sıçanlarda Nmu nun intravenöz uygulaması arterial kan basıncını artırmıştır (Minamino vd 1985). Köpeklerde anestezi altında yapılan intavenöz NmU uygulaması kan basıncını kısa süreli ve az miktarda artırmıştır (Westfall vd 2001).

2.8.5.3. Glikoz Regülasyonu:

NmU insülin granüllerinde bulunur ve doğrudan glikoz regülasyonunda rol oynar. İnsan pankreas adacıklarında beta hücrelerinde NmUR1 nin mRNAsı immünoreaktivitelere belirlenmiştir (Alfa vd 2015). Ayrıca NmU insan üst bağırsak hücrelerinden endokrin olarak da salgılanır. Nmu insan pankreas adacıklarında

insülin sekresyonunu decretin mekanizmayla baskılar (Alfa vd 2015). Nmu hem insanda hem de kemirgenlerde ince bağırsak submukozal ve myenterik pleksusda bol miktarda ekspre edilir (Domin vd 1987, Mitchell vd 2009). Nmu vagus siniriyle vagal afferentlerle insülin sekresyonunu baskılar. NmU önbağırsaktaki entoroendokrin hücrelerce bolca üretilir metabolizmayı düzenlemede CNS harici önemli fonksiyonlara sahiptir. NmU gastrointestinal sistemde NMU ve NMUR1 nin pankreas P hücrelerinde ekspresyonu glikoz regülasyonda etkili olduğu belirlenmiştir (Zhang vd 2017). Bir deneyde NmU mutant olan farelerde adipoziteyi ve hiperinsülinimeyi artırdığı tespit edilmiştir ve NMU transgenik farelerin zayıf ve hipofajik olduğu tespit edilmiştir (Hanada vd 2004). NmU insülin duyarlılığı ve adipoz doku kütlesi ile ilişkili olduğu ve bunları artırdığı tespit edilmiştir (Hanada vd 2004). Ca akışı glukozla uyarılmış insulin sekresyonunu (GSIS) düzenlenmesinde rolü büyüktür. NmU beta hücreleri içinde kalsiyum akışını baskılar. Ca akışının baskılanmasıyla endoplazmik stres ve mitokondrial disfonksiyon oluşması görülür. NmU uygulaması OGTT sırasında plazma glikoz artışını önleyebileceği belirlenmiştir ve oral glukoz tolerans testinde iyileşmeye sebep olmuştur.

2.8.5.4. Gastrik Boşalma:

Gastrik boşalma ve gastrik asit sekresyonu besin alımı ve enerji balansı ile ilişkilidir. NmU besin alımını azaltan anorektik nöropeptiddir.. (Duggan ve Booth 1990). NmU besin alımına cevaben gastrik boşalmayı geçiktirmek için salgılanır. Salgılanması enteroendokrin hücreler sorumludur ve kolesistokin, proksimal bağırsaktan salgılan peptitlerin salgılanmasına benzerdir. NmU reseptörleri gastrointestinal sistemde mide içinde bulunur. NmU nun intraserebral uygulaması ile gastrik boşalmayı geçiktirir.

2.8.5.5. Stres:

Hipotalamusun paraventricüler çekirdekleri kortikotropin salgılayan hormonu(CRH) salgılar. CRH hormonu hipofiz bezini ACTH salgılaması için uyarır.ACTH adrenal bezlerden kortizol salgılanmasına neden olur (Brighton vd 2004). PVN hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin ve stres düzenlenmesinin merkezidir. NMU PVN de yüksek konsantasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Stres yanıtının düzenlenmesinde büyük rol oynar. NMU strese yanıt olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde CRH ye eşlik eder. NmU'nun etkileri, anti-CRH antikorları

veya CRH antagonistleri ile inhibe edilir ve bunun tersine, anti-NmU antikoru ile yapılan uygulama, hipotalamik çekirdeklerden salınan CRH'yi inhibe eder. NmU reseptörü stres yanıtı üzerine etki etmez. NMUR2 reseptörü eksik olan fareler, vahşi tip farelere göre stres yanıtında farklılık göstermediği belirlenmiştir (Zeng vd 2002).

2. 8.5.6. Beslenme ve Enerji Hemostazı:

NmU beyin bağırsak bariyeri boyunca beslenmeyi etkileyen anorektik etkisi olan nöropeptiddir. NMU antiserumunun uygulandığı sıçanlarda besin alımı ve davranışı artmıştır. Farklı bir çalışmada NMU - olan fareler hiperfajik ve obezdir (Hanada vd 2004). NmU nun icv uygulaması NMU - farelerde yağ kitlesini düşürdü ve besin alımını azalttı (Hanada vd 2004). Hipotalamusta aç kalındığı durumda NmU konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Yine buradan da elde edilen sonuçlar NmU beslenme etkisi üzerine önemi görülmektedir. Başka bir çalışmada NMUR2'nin nakavt edildiği sıçanlarda, sadece sıçanlar yüksek yağlı bir diyetle beslendiğinde gıda alımında değişikliklere yol açtığını göstermektedir (Benzon vd 2004). NmU nun perifer uygulaması ise gıda alımını azattığı, vücut ısısını ve metabolizmayı artırmıştır. Bu sonuçlara NmUR1 reseptörü de etki etmiştir (Yang vd 2004). NmU sıçanlarda enerji hemostazını düzenler ve lokomotor aktiviteyi artırır. Sıçanlarda icv Nmu uygulaması sonrası lokomotor aktivite , vücut ısısı , ısı üretimi, oksijen tüketimi artmıştır (Howard vd 2004). NmU nun anorektik etkisi leptin hormonuyla ilişki olabileceği düşünülmektedir. Leptin hormonu adipoz dokudan salgılanan metabolizma, beslenme vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan protein hormondur (Stell vd 1988). Hipotalamus üzerinden NmU salgılanmasında etkisi vardır. Leptin reseptörlerine sahip olmayan Zucker fareleri hiperfajik nucleus tractus solitarius NmU düzeyleri düşük seyretmiştir . Farklı bir çalışmada leptin eksikliği olan farelerde mRNA konsantrasyonu düşük olduğu tespit edilmiştir (Howard vd 2004). Leptin hormonu beslenme üzerinde NmU yla dolaylı olarak ilişkisi vardır (Hanada vd 2004). Bu sebeple NmU ve geliştirilen ilaçlarının obeziteye tam anlamıyla çözüm olması için birçok yeni çalışma gerekmektedir.

2.8.6. Hipotez:

Metabolik sendromlu sıçanlarda plazma Neuromedin U düzeyleri değişebilir. Bu değişiklik metabolik sendrom bulguları ile ilintilidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Araştırmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi'nde yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına dair onay alınmıştır (PAUHADYEK-2017/16). Tüm çalışma boyunca deney hayvanlarıyla çalışma etiğine sadık kalınmıştır.

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması:

Bu çalışmada kullanılacak olan 26 erkek Wistar Albino deney hayvanları Pamukkale Üniversitesi deney hayvanları biriminden temin edilmiştir. Deney süresi boyunca hayvanlar ortam ısısı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak kontrol altında tutulan, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü otomasyonuna sahip olan Deney Hayvanları Ünitesi Laboratuvarlarında barındırılmıştır. Daha sonra bu deney hayvanları ile aşağıdaki deney grupları oluşturulmuştur. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik kurallara dikkat edilerek ve buna uygun olarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Deney Gruplarının oluşturulması:

Çalışmanın deney grupları aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

- 1- **Kontrol grubu (K)** (Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı grup)

2- **Metabolik sendrom grubu (MetS)** (Metabolik sendrom oluşturulan grup)

Temel olarak 2 çalışma grubu belirlenmiştir. Bunlar kontrol grubu ve metabolik sendromlu gruptur. 13 Wistar Albino 3 aylık erkek sıçan kontrol grubu olarak ayrıldı. Herhangi bir müdahale yapılmadı. 13 Wistar Albino 3 aylık erkek sıçan 19 hafta boyunca yüzde 20 lik fruktoz diyetiyle metabolik sendrom oluşturuldu.

Metabolik sendrom oluşturulması: 3 aylık sıçanlar çalışmaya alınmıştır. Sıçanlarda 19 hafta boyunca 4 ayrı kafeste içme suyuna %20 fruktoz karıştırılarak MetS modeli oluşturulmuştur. Kontrol grupları da aynı şartlar altında 4 ayrı kafeste serbestçe dolaşmalarına izin verilerek laboratuarda bekletilmiştir. Bu gruplarda ölçülen parametreler; Plazma insülin seviyesi, plazma glukoz konsantrasyonu, plazma NMU konsantrasyonu, total kolesterol, trigiserid, HDL, LDL, HOMA-IR skorudur.

3.3. Parametrelerin ölçümü:

Deney süresini tamamlayan hayvanlarda aşağıdaki parametreler ölçülmüştür;

Abdominal obezite: Abdominal obezitenin tesbiti için retroperitoneal yağ kitlesi çıkarılıp tartılmıştır.

Plazma insülini: Plazma insülin seviyesi enzim bağlantılı immünosorbant assay (ELISA) kiti kullanılarak hesaplanmıştır.

Plazma NMU düzeyi: Plazma NMU seviyesi enzim bağlantılı immünosorbant assay (ELISA) kiti kullanılarak hesaplanmıştır.

Plazma glukozu: Plazma glukoz konsantrasyonu **parmak ucu glikoz stripleri ölçülmüştür.**

OGTT: Anestezi altında gavajla % 50 glikoz içeren solüsyon kg başına 12 ml olacak şekilde verilerek 0. ,15. , 30. , 60. ve 120. dakikalarda kan glukoz düzeyi ölçülmüştür.

Homeostaz modeli-IR (HOMA-IR): Açlık glikoz düzeyi(mg / dl) × Açlık insülin Düzeyi (μ U / ml) / 405 formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Total kolesterol, Triglisericid, HDL, LDL: ELISA kiti kullanılarak hesaplanmıştır.

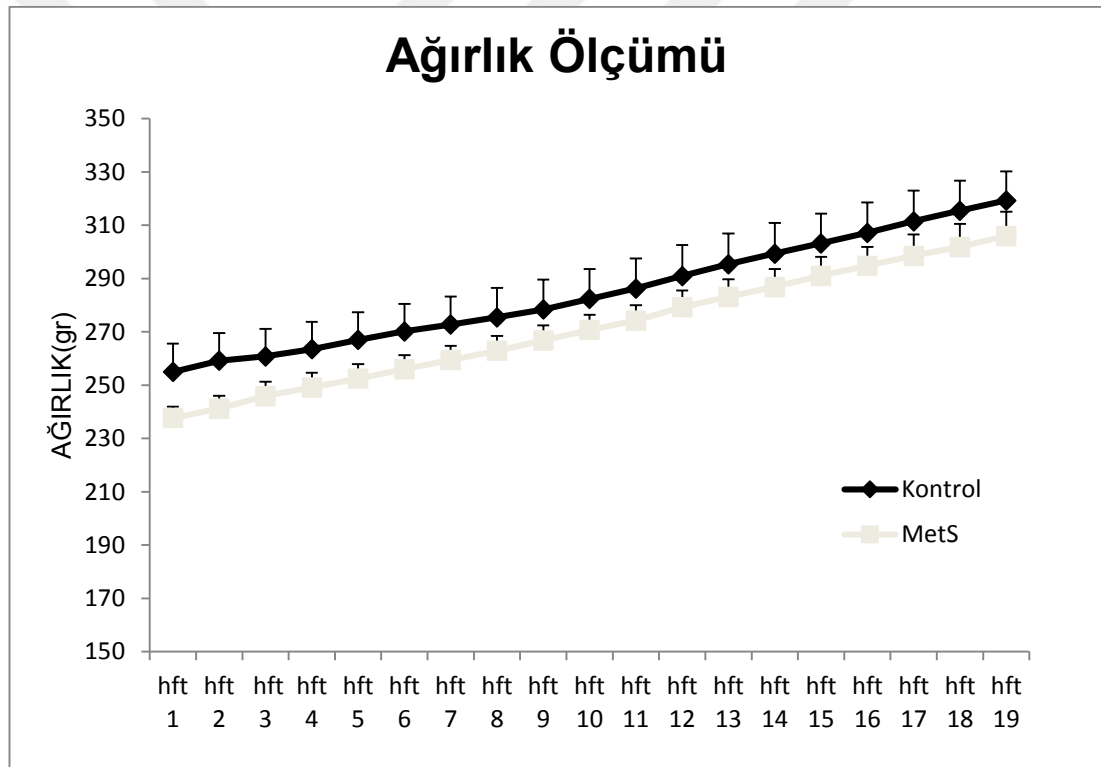
3.4. İstatistik Analiz:

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR:

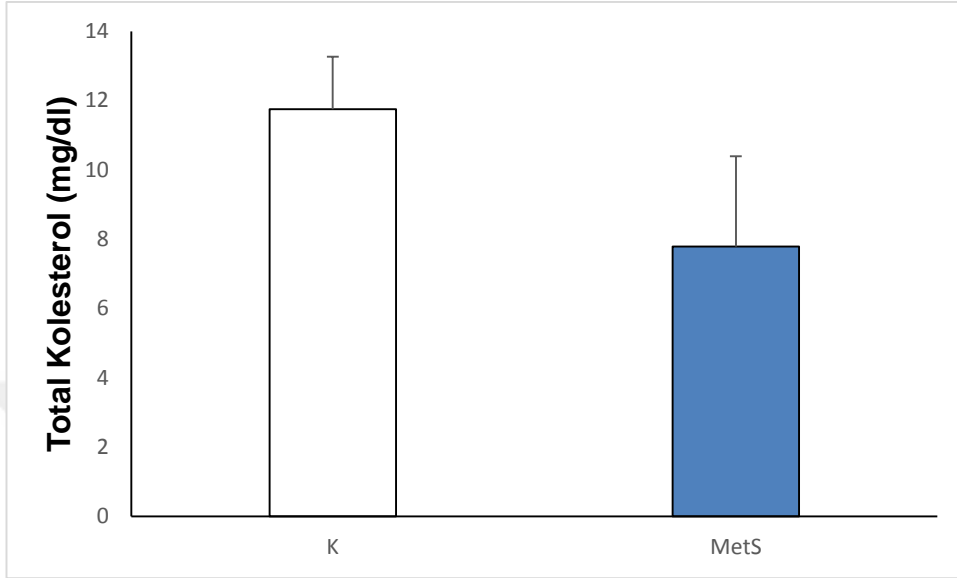
4.1 AĞIRLIK ÖLÇÜMÜ:



Şekil 4.1. Grupların haftalık ağırlık değişimlerini göstermektedir. K: Kontrol MetS: Metabolik Sendrom grubunu göstermektedir. (n=10)

Deney gruplarının 19 hafta boyunca ağırlıkları haftada bir kez ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

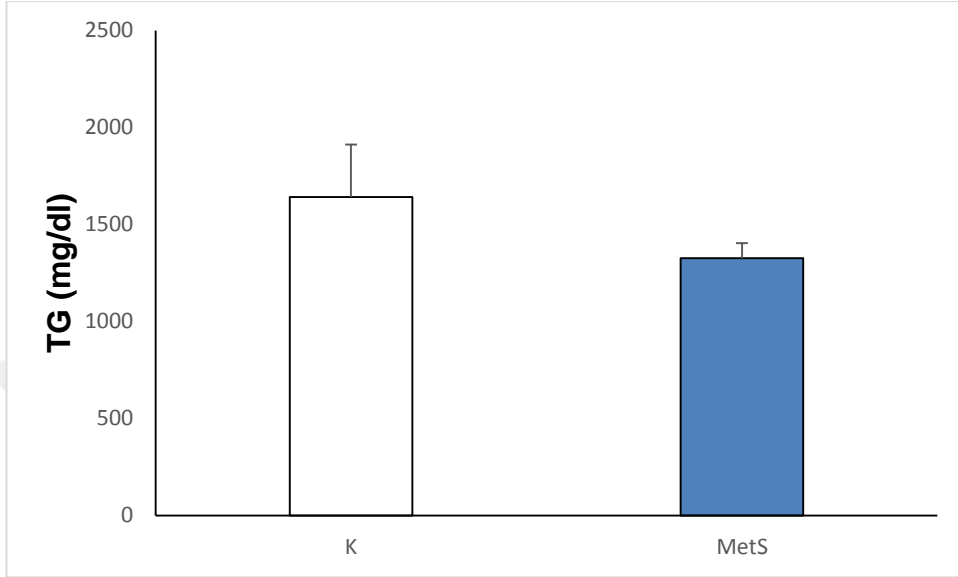
4.2.Total Kolesterol:



Şekil 4.2. Total kolesterol değerlerini göstermektedir. K: Kontrol grubu (n=8) MetS: Metabolik Sendrom grubunu göstermektedir. (n=7)

Şişanların femoral veninden alınan kan sonucunda total kolesterol değeri K grubunda yüksek çıkmasına rağmen gruplar arasında total kolesterol açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

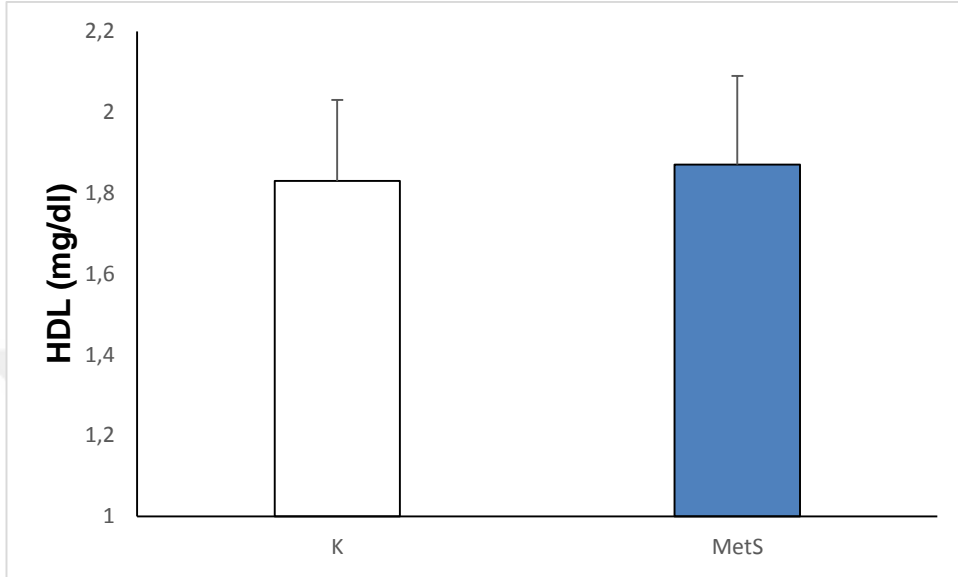
4.3. Trigliserid Düzeyi:



Şekil 4.3. Plazma trigliserid düzeyi göstermektedir. K:Kontrol grubu (n=8) MetS: Metabolik Sendrom grubunu n=11 göstermektedir.

Sıçanlarının plazma trigliserid değerleri yakın seyretmiştir. İstatiksel analizler sonucunda trigliserid düzeyleri arasında anlamlılık bulunamadı.

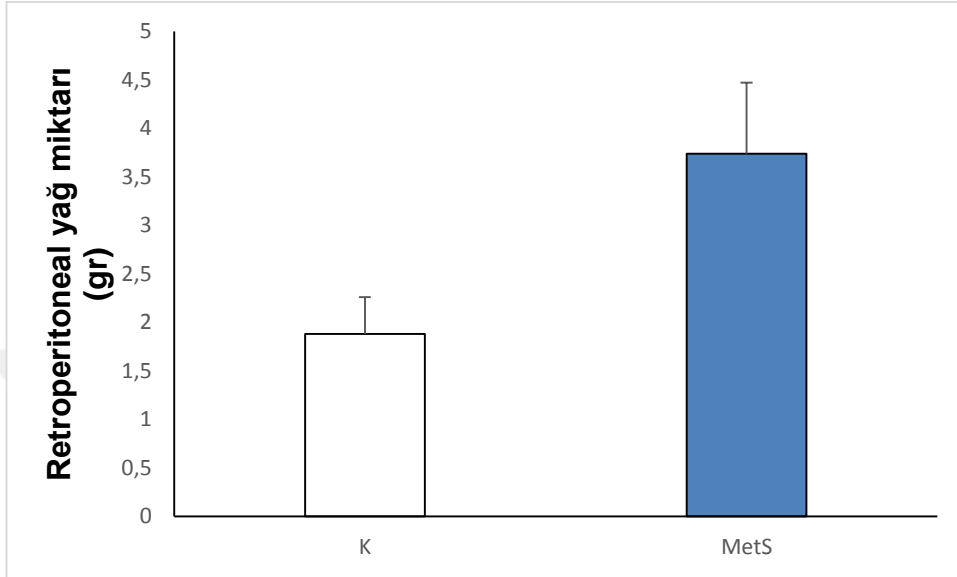
4.4. HDL Düzeyi:



Şekil 4.4. Plazma HDL düzeylerini göstermektedir. K:Kontrol grubu (n=5) MetS: Metabolik Sendrom grubunu (n=8)göstermektedir.

Şiçanlarda her iki gruptandan da femoral venden alınan kan örneklerinde plazma HDL seviyeleri yakın değerler görülmüş, istatistiksel analizler sonucunda HDL açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

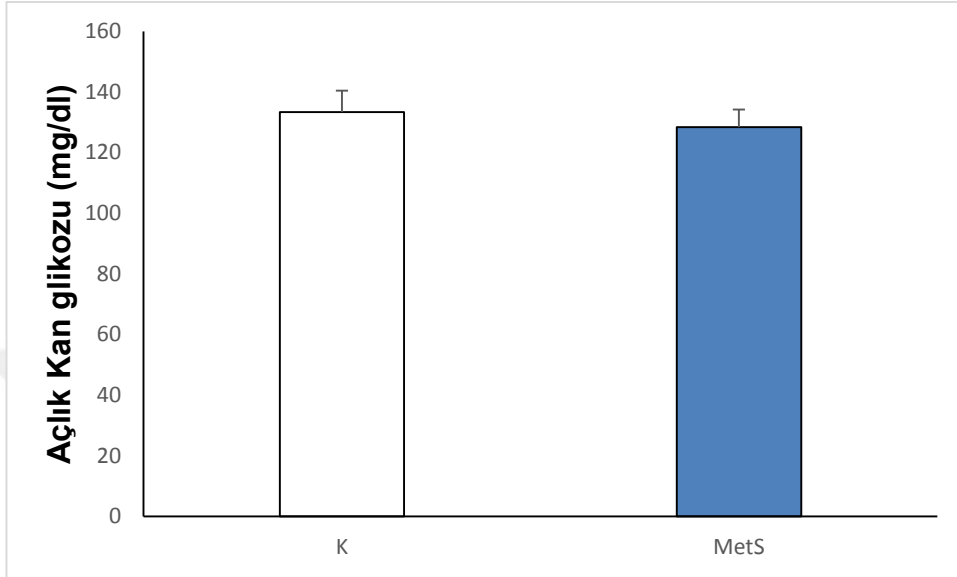
4.5. Retroperitoneal Yağ Ağırlıkları:



Şekil 4.5. K: Kontrol grubu (n=10) MetS: Metabolik sendrom grubu şıçanları (n=11) göstermektedir.

Şıçanlardan alınan retroperitoneal yağ ağırlıkları MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek ağırlık değeri gözlenmiştir. İstatiksel olarak yapılan analizlerde anlamlılık gözlenmemiştir.

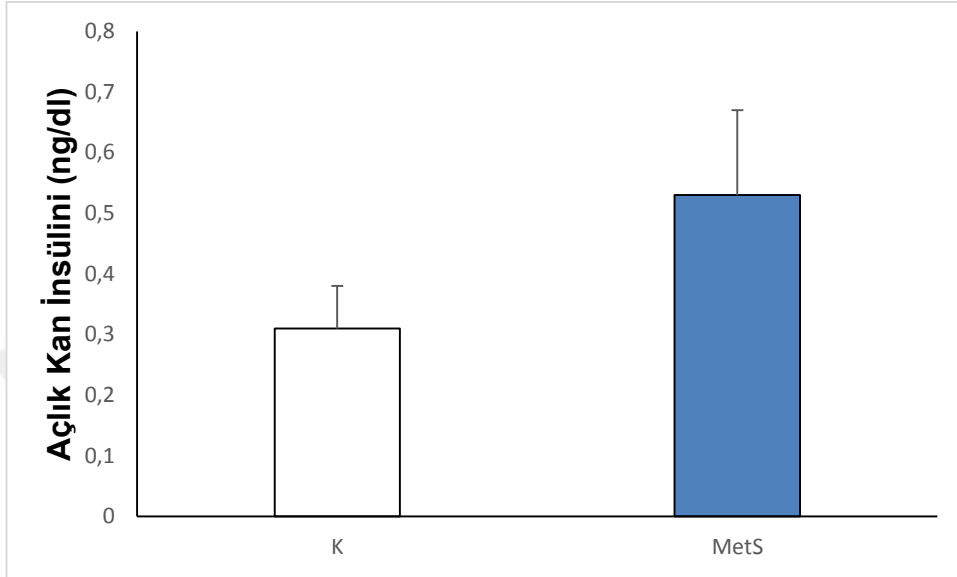
4.6. Açlık Kan Glikozu:



Şekil 4.6. K: Kontrol grubu MetS : Metabolik Sendrom grubu açlık kan glukozlarını göstermektedir.

Kontrol grubunda açlık kan glukozu MetS grubuna göre daha yüksek seyrek değerlerde tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak yapılan analizlerde anlamlılık gözlenmemiştir.

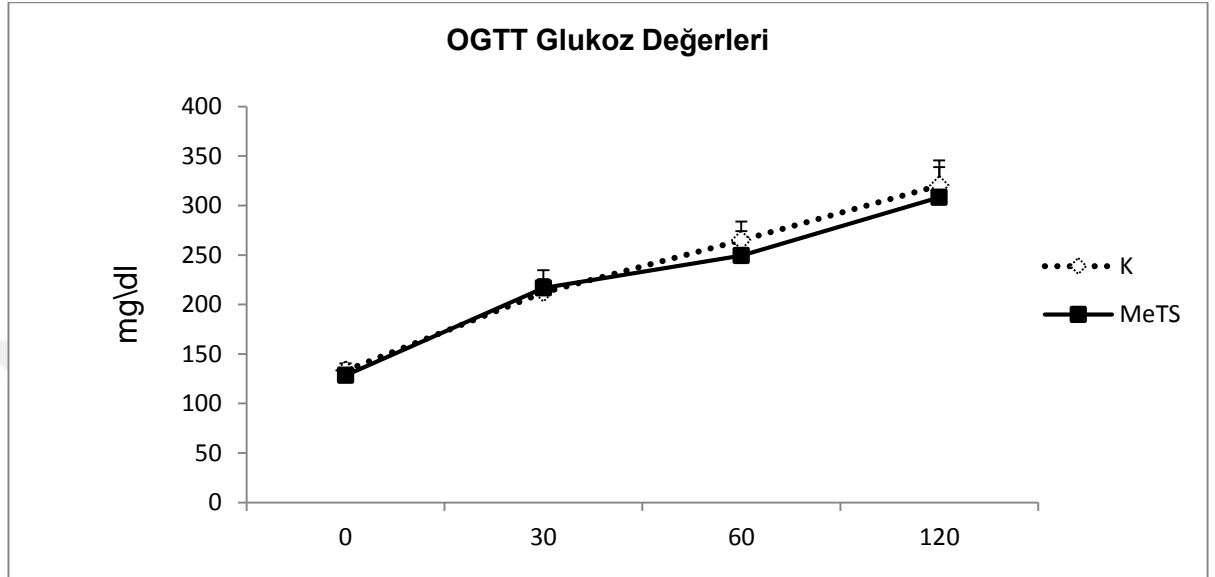
4.7. Açlık Kan İnsülini:



Şekil 4.7. K: Kontrol grubu MetS: Metabolik Sendrom grubunda açlık kan insülin düzeyini göstermektedir.

MetS grubunda K grubuna göre açlık kan insülin düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak yapılan analizlerde anlamlılık bulunmamıştır.

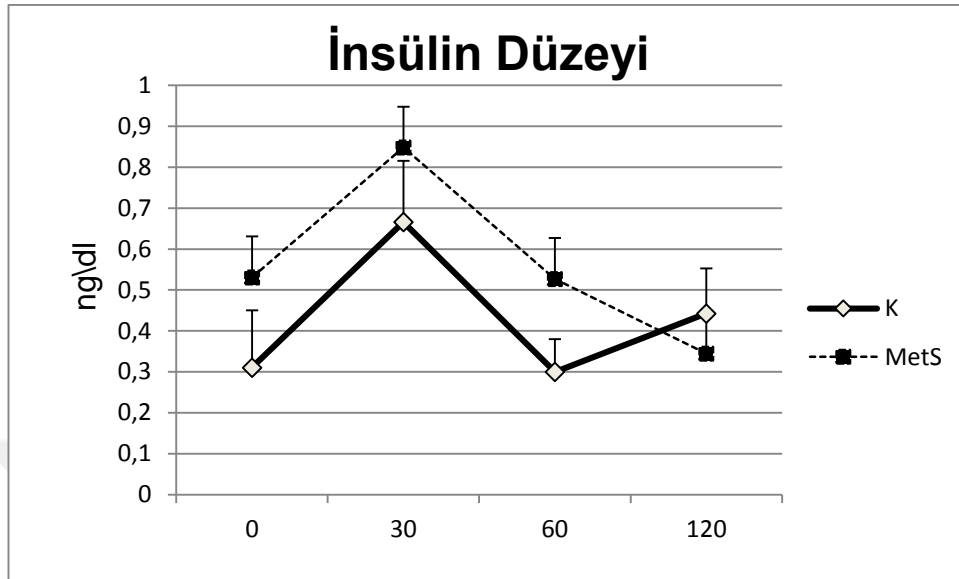
4.8. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'ne verilen glukoz yanıtı:



Şekil 4.8. Oral glukoz tolerans testinde glukoz değerlerini göstermektedir. K: Kontrol grubu şıçanları n=10, MeTS: Metabolik Sendrom grubu şıçanları n=11 göstermektedir.

12 saat boyunca aç bırakılan şıçanlardan femoral venlerinden alınan kan örneklerinden glukometre ile ölçüm yapıldı. Açlık kan glukoza K ve MetS grupları arasında birbirinden anlamlı olarak farklı olmadığı bulundu.

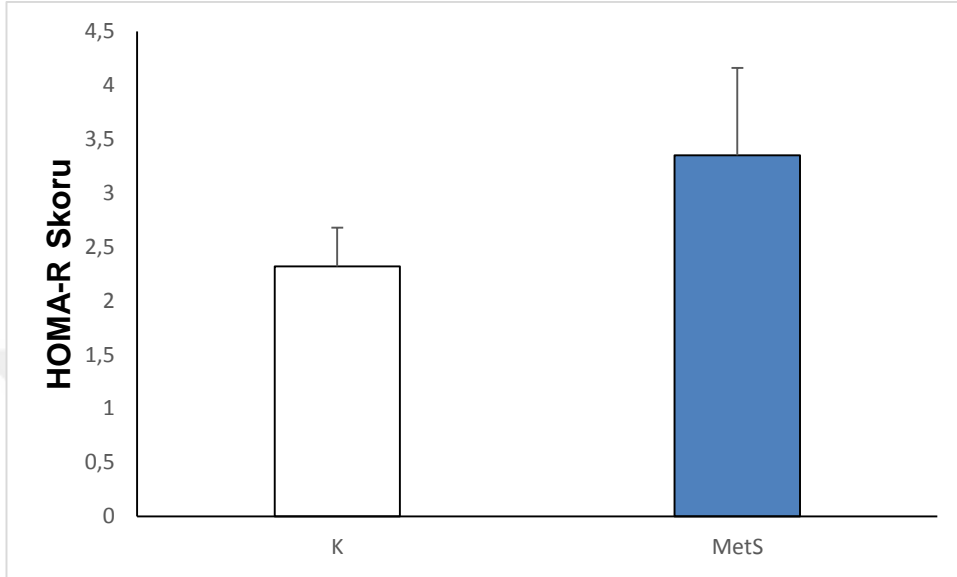
4.9. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'ne verilen İnsülin yanıtı:



Şekil 4.9. K: Kontrol grubu (n=9) MetS: Metabolik sendrom grubu sıçanlarını (n=10) göstermektedir.

Metabolik sendrom grubu sıçanlarda açlık insülin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede görülmüştür. Metabolik sendrom kriterlerinden hiperinsülinemi MetS grubunda görülmüştür. MetS grubu 30 ve 60. dakikalarda K grubuna göre hiperinsülinemi görülmüştür. 120.dakikada ise K grubunun MetS grubuna göre insülin düzeyi daha yüksek seyretmiştir.Yapılan istatistiksel analizlerde herhangi bir anlamlılık görülmemiştir.

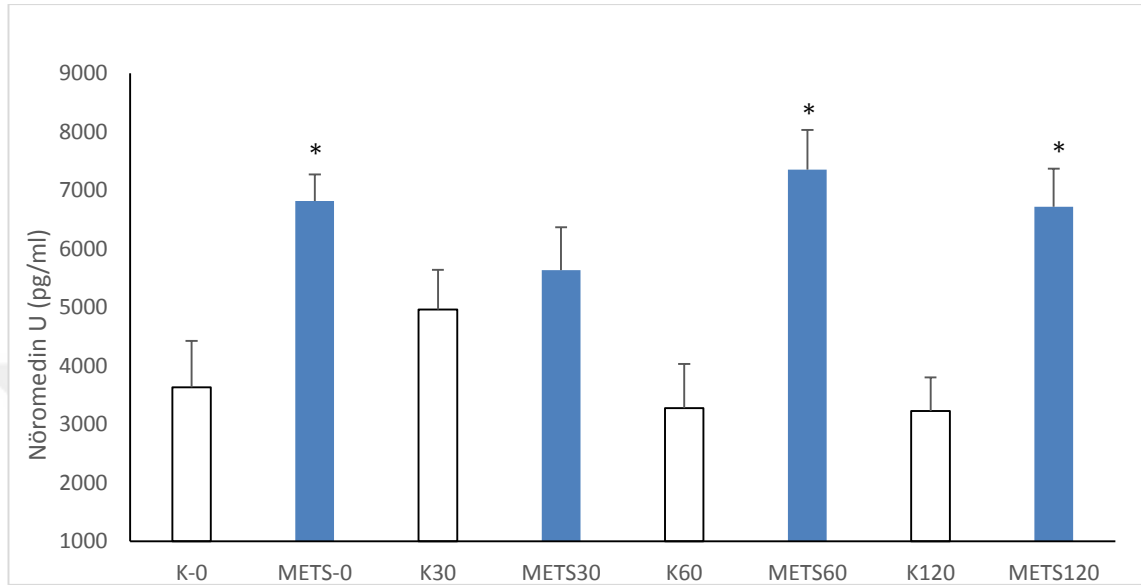
4.10. Homa-IR skoru:



Şekil 4.10. K: Kontrol grubu (n=8) MetS: Metabolik Sendrom grubu (n=10) Homa IR skorunu göstermektedir.

MeTS grubu K grubuna göre daha yüksek değerde görülmüştür. İstatiksel analizler sonucunda anlamlılık bulunmamıştır

4.11. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'ne verilen Neuromedin U yanıtı:



Şekil 4.11. NmU düzeylerini göstermektedir. K :Kontrol grubu MetS: Metabolik Sendrom grubunu göstermektedir.

İki grup arasında MetS grubu K grubuna göre daha yüksek seviyelerde görülmüştür. İstatiksel analizler sonucunda MetS grubunun 0,60,120 dakikalarda K grubuna göre anlamlılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Decretin genel ismi ile anılan ve ön bağırsaklardan salınarak insulin sinyali ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde olumsuz etkilere sahip hormon veya benzeri proteinlerin etkileri metabolik sendromda çok iyi bilinen bir konu değildir. Bu çalışma metabolik sendromlu sıçanlarda bazal NMU düzeyini kontrol sıçanları ile karşılaştırarak tesbit etmek ve oral glikoz testine yanıt olarak NMU'nun plazmaki değişiminin ne olduğunu araştırmak için planlanmıştır.

Bu amaç için yüksek fruktoz diyeti ile metabolic sendromlu sıçan oluşturulmuştur. Hayvanların içme suyuna fruktoz ilavesi ile metabolik sendrom oluşturma literatürde sıkça yapılan yöntemlerden biridir. Fruktoz metabolizmada bazı sinyalleri bozarak metabolik sendrom için risk faktörü oluşturur. Diyetle fruktoz oranı daha önceki çalışmalarda farklı oranlarda kullanıldığı görülmektedir. Yakın zamanda yapılan deneylerde bizim de deneyimizde kullandığımız içme suyuna % 20'lik fruktoz ilavesiyle beslenme modeli genellikle seçilmektedir. %20 lik fruktozlu içme suyuyla oluşturulan metabolik sendrom oluşturma modellerinde MetS oluşturmak için yine farklı süreler tercih edilmiştir. Biz araştırmamızda 19 haftalık süreyi tercih ettik. Daha önceki yapılan çalışmalarda yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda kısa sürede hiperinsülinemi,insülin direnci, hipertrigliseremi oluşarak kısa sürede metabolik sendrom olduğu gözlenmiştir (Zavaroni vd 1980, Tobey vd 1982). Örneğin Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarında 2 hafta gibi kısa sürede yüksek fruktoz diyeti ile metabolik sendrom olduğu belirlenmiştir (Basciano vd 2005). Yüksek fruktoz diyeti ile beslenme ayrıca lipid metabolizması üzerinde olumsuz etkisi vardır. Aşırı fruktoz tüketimi serbest yağ asitlerini artırır ve obeziteye neden olur. %20 fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda 6 ayın sonunda normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre ağırlık artışının daha fazla olduğu ve obezite geliştiği gözlenmiştir (Bocarsly vd 2014). Başka bir deneyde %

66'lık fruktozlu diyetiyle beslenen sıçanlarda, sadece normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre daha yüksek trigliserid seviyesi gözlenmiştir (Catena vd 2003). İnsanlarda da birçok çalışma yüksek fruktozlu gıdalar tüketmenin obezite, insülin direnci. Tip 2 Diyabet oluşumuyla ilişkili olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir. Yüksek fruktozla beslenmenin sonuç olarak metabolik bozukluklara sebep olduğu bununun da enerji alımında ve vücut ağırlığında değişimlerin etkili olduğu belirlenmiştir (Tappy ve Le 2014). Çalışmamızda %20 fruktoz ile beslenen sıçanlarda bu verilerin aksine herhangi bir ağırlık artışı saptanamamıştır.

Metabolik sendromun varlığına ait farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel öğelerini ise bel çevresi kalınlığı, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol) oluşturmaktadır. Tanı için ise bu parametrelerden en az 3'nün varlığı yeterli olarak kabul edilmektedir. İnsanlar için belirlenen bu kriterleri deneyimizde de kullandık. Bel çevresi için retroperitoneal yağ miktarını, dislipidemi için plazma total kolesterol, Trigliserid, ve HDL parametrelerini insülin direnci içinde HOMA-R skorunu kullanarak modelimizin metabolik sendrom kriterlerini karşıladığını göstermeye çalıştık.

Literatürde fruktoz verilmesiyle dislipidemi gelişimi arasındaki bağlantıyı gösteren pek çok çalışma vardır. Yüksek fruktoz tüketiminin visceral adipositeye, artmış serum Trigliserid, total Kolesterol ve LDL düzeyine, azalmış HDL düzeyine neden olduğu gösterilmiştir (Abdelkarem vd 2017). Ayrıca artmış kan basıncı ve insülin direncinin geliştiğini gösterilen çalışmalarda göz önüne alınırsa fruktoz verilen sıçanlarda etkili bir şekilde metabolik sendrom geliştirilebildiği söylenebilir (Hwang vd 1987, Leibowitz vd 2013). Bizim çalışmamızda Plazma total kolesterol Trigliserid ve HDL düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve dislipidemi gelişmediği tesbit edilmiştir.

Araştırmamızın bu parametreler için sonuçları kullandığımız yöntem ile efektif bir şekilde lipid metabolizmasında bozukluk gelişmediğini göstermiştir. Bel çevresindeki yağlanmanın pek çok deneysel obezite modelinde özellikle de monosodium glutamat ile oluşturulan obezite modelinde arttığı bilinir (Nemeroff vd 1987). Bu yağlanma artışı insülin direnci ile yakın ilişkilidir. Bizde kontrol ve %20 fruktoz verilen deney grubunda retroperitoneal yağ miktarını ölçtük. Deney grubunda retroperitoneal yağ miktarı kontrole göre yüksek miktarda olsada grupların birbirlerinden istatistiksel olarak farklı anlamlılığa sahip olmadığı saptanmıştır. Metabolik sendromun bir karakteristiği de normoglisemi fakat hiperinsülinemidir. Bunun teyidi için açlık kan glikoz ve insülin düzeylerini ölçtük. Kontrol ile Mets grubu

arasında açlık kan glikozu açısından bir fark yoktu. İnsülin düzeyleri açısından ise Mets grubunda artış yönünde bir eğilim izlense de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır. OGT testine verilen insulin yanıtının yine bu iki grup açısından farklı olmadığı saptanmıştır. OGT testine verilen kan glikoz yanıtı, ilginç olarak 60. dakikadan itibaren azalması beklenirken aksine 120 dakikada dahi artış yönünde olduğu saptanmıştır. Bu anestezinin etkisiyle ortaya çıkmış olabilir. Anesteziklerin kan şekeri regülasyonunu bozduğu ve anestezi altındaki deney hayvanın yüksek kan glikoz değerlerine sahip olduğu literatürde gösterilmiştir (Windeløv vd 2016). Açlık kan insulin düzeyindeki kalıbı HOMA-R skorunda da gözledik. Mets grubu insulin direncinin göstergesi olan yüksek bir HOMA-R skoruna sahipken kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Tüm bu parametreler beraber ele alındığında % 20 Fruktöz diyeti ile oluşturmaya çalıştığımız metabolic sendrom modelinin başarısızlıkla sonuçlandığı düşünülmüştür. Metabolik sendrom tanısının 5 kardinal bulgusundan en az üçünün varlığı, yani dislipidemi, insulin direnci ve bel bölgesindeki yağlanma gösterilememiştir.

Bu durumda metabolic sendromlu sıçanlar yerine YFD ile beslenen sıçanlarda nöromedin U düzeylerin ne olduğu ve OGT testine verilen Nöromedin U yanıtının ne olduğu araştırılmıştır. Obezite cerrahisi diğer adıyla metabolik cerrahi temel olarak iki hipotez üzerine temellidir. Bunlar ön bağırsak (foregut) hipotezi ve arka bağırsak (hindgut) hipotezidir. Arka barsak hipotez kısmen sindirilmiş besinlerin distal bağırsağa hızla yollanması ile oluşturulan fizyolojik sinyal ile olumlu metabolik etkilerin ortaya çıkmasına dayanır (Moo ve Rubino 2008). Arka barsak hipotezine yönelik yapılan ameliyatların şimdiye kadar bildirilen etkilerinin ince barsak kaynaklı enterik hormonlar (inkretinler) nedeniyle ortaya çıktığı vurgulanmıştır. En iyi bilinen inkretinler Glucagon Like Peptide-1 (Glucagon Benzeri Peptid-1=GLP-1), Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (Glukoza-bağımlı İnsülinotropik Peptid=GIP) ve Peptit YY (PYY)'dir (Korner vd 2005). Ön barsak hipotezi besinlerin duodenum ve proksimal barsaklardan geçişinin hızlandırılması veya tamamen bypas edilmesinin bu bölgelerden salgılanan insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde görev alan bir faktör/faktörlerin (decretinler) salınmasının engellenmesi görüşüne dayanır (Cummings vd 2002). Yukarıda sıralanan incretin hormonlar ve çeşitli fizyolojik etkileri literatürde genişçe bir çalışma alanına sahiptir. Decretin sınıfına giren ve bahsedilen etkilere yol açan hormon veya hormonlar henüz tam olarak tanımlanmamış isede adaylardan biri NMU'dur.

23-25-amino asitlik bir peptit olan Neuromedin U (NMU), NMU hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilen bir proteindir (Domin vd 1992). Son zamanlarda, NMU'nun bağırdağın proksimal kısmının endokrin hücrelerinde eksprese edildiği ve insan adacıklarından insülin sekresyonunu bir decretin mekanizması ile bastırdığı gösterilmiştir (Alfa vd 2002). Yine yapılan çalışmalarda NMU'nun izole sıçan adacıklarından ve perfüze sıçan pankreasından insulün salınımını azalttığı gösterilmiştir (Kaczmarek vd 2016). Bu çalışmalara zıt olarak hem in vivo hemde in vivo NMU'nun glikoz homeostazis üzerine etkili olmadığı ve bir decretin olarak işlev görmediği yolunda bulgularda vardır (Kuhre vd 2019). Araştırmamıza benzer bir çalışmada normal ve NMU knockout hayvanlara glikoz tolerans testi yapılmış ve NMU geni susturulmuş hayvanlarda insulün düzeyi araştırılmıştır. Beklenen aksine NMU geni susturulmuş hayvanlarda insulün düzeyi yüksek bulunmamış ve NMU olmadığı halde insulün düzeyinin artmaması nedeniyle NMU'nun decretin bir hormone olarak görev yapmadığı sonucuna varılmıştır. (Ensho vd 2019). NMU'nun glikoz metabolizması üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda plazma NMU düzeyi ölçülmemiş ve glikoz tolerans testi glikozun doğrudan kana verilmesi ile yapılmıştır. Glikozun oral yerine doğrudan kana verilmesi decretin tanımı için doğru bir uygulama yöntemi değildir. Decretin özelliğine sahip bir hormonun kandaki düzeyinin artması ve fonksiyon göstermesi için besinlerin ağız yoluyla alınması ve proksimal barsak ile karşılaşmaları gerekir. Biz çalışmamızda % 20 fruktoz diyeti (YFD) ile beslenen sıçanlarda bazal ve OGT testine verilen NMU yanıtının kontrol sıçanlara göre ne olacağını araştırdık. Bazal NMU düzeyi YFD ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik OGT'nin 30. dakikasında da yüksek bulunmuş isede istatistiksel olarak kontrol grundan farklı değildi. 60 ve 120. dakikalarda ise NMU plazma düzeyi yine bazaldeki gibi kontrolden anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde bazal düzeydeki NMU artışın YFD ile ilgisini açıklayan bir çalışmaya rastlamadık. Bunun her ne kadar anlamlı olmasada HOMA-IR skorundaki artma yönündeki eğilimi azaltmaya yönelik kompanse edici bir yanıt olabileceğini düşündük. 30. dakikada kan glikozuna yükselmeye cevaben azalması kan şekerinin düzenlenmesi yönelik decretin azalması yanıtı olabileceğini düşündük. 60. ve 120. dakikalarda NMU plazma düzeyinin kontrole göre önemli oranda artması hiperinsülinemiyi önlemeyi yönelik bir yanıt olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bulgularımızın ilk kısmı literatürde pek çok sayıdaki YFD ile oluşturulmuş metabolic sendrom modelini oluşturamadığımızı göstermiştir. Metabolik

sendorum beş temel bulgusundan üçü ile (abdominal obezite, dislipidemi, ve insulin direnci) bunu göstermeye çalıştık. Abdominal obezitenin bir göstergesi olan retroperitoneal yağ artışında YFD ile beslenen sıçanlarda bir artış olsada istatikselsel olarak kontrol grubundan farklı değildi. Yine trigliserid, total kolesterol ve HDL düzeyleri YFD ile dislipideminin gelişmediğini göstermiştir. HOMA-R skoru retroperitoneal yağ miktarında olduğu gibi kontrole göre artmış bulunsada istatikselsel olarak anlamlılık yoktu. Çalışmamız bulgularının ikinci kısmında bazal plazma NMU düzeyinin YFD ile beslenen sıçanlarda kontrole göre istatikselsel olarak önemli oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yükseklik OGT testi ile de devam etmiş, 30. dakikada istatikselsel olarak önemli değilken 60 ve 120. dakikalarda önemli oranda artmış NMU düzeyleri bulunmuştur. Bu bulgu literatürde ilk olmasından dolayı önem arz etmektedir ve bu konuda daha detaylı çalışmalar ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1-Çalışmamızda metabolik sendrom modeli oluşmamıştır. Uygulamamızda 26 erkek wistar albino sıçanı kullanılmıştır.13 kontrol grubu ve 13 metabolik sendrom grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda metabolik sendrom oluşturulamamıştır. Çalışmamızın sonucunda her iki grupta yaklaşık olarak ağırlık değerleri aynı seyretmiştir. Bu değerlerde istatistiksel olarak aralarında anlamlılık bulunmamıştır.

2-Her iki grup arasında plazma lipid düzeyleri birbirleri arasında yakın değerler seyretmiş ve istatistiksel olarak birbirleri arasında anlamlılık bulunmamıştır.

3-Açlık kan insulin, açlık kan glukozu, OGTT, testinde gruplar birbirleri arasında yakın değerler göstermiştir. İstatistiksel olarak birbirleri arasında anlamlılık bulunmamıştır. OGTT'ye verilen insülin yanıtında MeTS grubunda K grubuna göre 60 ve 120. dakikalarda hiperinsülinemi görülmüş; ancak birbirleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

4-OGTT'ye yanıt olarak Neuromedin U düzeyleri arasında ise 0, 60 ve 120 dakikalarda MeTS grubu K grubuna göre daha yüksek seviyelerde anlamlı olarak artmıştır.

7. KAYNAKLAR

Abdelkarem HM, Fadda LH, Hassan AAG. Potential intervention of alpha- Lipoic Acid and Carnitine on insulin sensitivity and anti-inflammatory cytokines levels in fructose-fed rats, a model of Metabolic Syndrome. **J. Diet. Suppl** 2017;14:(54–64).

Alberti KG , Zimmeti PZ. “Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation,”. **Diabet Med** 1998;15(7): 539–553.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Cleeman JI, Donata TK, et al. Harmonizing the metabolic syndrome; a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation** 2009;120: 1640-5.

Alberti KGMM, Zimmet P. The metabolic-syndrome-a new worldwide definition.**The Lancet** 2005;366 (9491):1059-106.

Alevizos I, Mahadevappa M, Zhang X, Ohyama H, Kohno Y, Posner M, Gallagher GT, Varvares M, Cohen D, Kim D, et al. Oral cancer in vivo gene expression profiling assisted by laser capture microdissection and microarray analysis. **Oncogene** 2001;20:6194-6204.

Alfa RW, Park S, Skelley Kr ,Gu X, Kockel L et all. Suppression of insülin production and secretion by a decretin hormone. **Cell Metab** 2015;3;21(2):323-334

Andreadis EA, Tsourous GI, Tzavara CK, Georiuspolus XD,Katsanua PM, et al. “Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population,” . **AM J Hypertens** 2007; 20(5):558–564.

Andrew D.Howard,Scoot D,Ruing W,Theodore N,Mellin A. Identificaation of receptors for neuromedin u and its role in feeding. **Nature** 2000;406: 70-74 .

Auistin C, Lo G,Nandha KA,Meleagros L,Bloom SR. Cloning and characterizon of the Cdna-encoding the human neuromedin u(NMU) precursor: Nmu expression in the human gastrointestinal tract . **J Mol Endocrinol** 1995;14:157-169.

Balkan F. Metabolik sendrom. **Ank Med J** 2013; 13(2): 85-90.

Ballesta J, Carlei F, Bishop AE, Steel JH, Gibson SJ, Fahey M, Hennessey R, Domin J, Bloom SR, Polak JM. Occurrence and developmental pattern of neuromedin U-immunoreactive nerves in the gastrointestinal-tract and brain of the rat. **Neuroscience** 1988 25:797–816.

Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. **Nutr Metab** 2005: 2-5

Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. **J Clin Lipidol** 2014;8:206–16.

Bechtold DA, Ivanov TR, Luckman SM. Appetitemodifying actions of pro-neuromedin U-derived peptides. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2009;297: 545–51.

Benito-Orfila MA, Domin J, Nandha KA, Bloom SR. The motor effect of neuromedin U on rat stomach in vitro. **Eur J Pharmacol** 1991;193:329 –33

Benzon CR ,Johson SB, Mccue DL, Li D,Green TA, Hommel JD. Neuromedin U receptor 2 Knockdown in the paraventricular nucleus modifies behavioral responses to obesogenic high-fat food and leads to increased body weight. **Neuroscience** 2014 ;31:258-270.

Bhansali S, Shafiq N, Pandhi P, Singh I, Singh PK, Sharma S, et al. Effect of a deacyl gymnemic acid on glucose homeostasis and metabolic parameters. **Indian J Med Res.**2013;137(6):1174-9.

Bishop AE, Ballesta J, Carlei F ,Steel JH ,Gibson SJ, Domin J, et al. The Distribution and development of new brain and gut peptide,Neuromedin U. **J.Pathol** 1988;154:99-100.

Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. **Pharmacol Biochem Behav.** 2010; 97(1): 101-6.

Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. “Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects,”. **Diabetes** 2001;50(7):1612–1617.

Bray G, Bellanger T. ‘Epidemiology, trends and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. **Endocrine** 2006;29:109-117.

Brighton PJ, Szekeres PG, Aiyar N, Willars GB. Characterisation of signalling by recombinant human neuromedin-U receptors. **Br J Pharmacol** 2003;140:75.

Brighton PJ, Szekeres PG, Willars GB. Neuromedin U and its receptors: Structure, Function and Physiological Roles. **Pharmacol Rev** 2004;56(2)231-248

Brolin RE. Bariatric Surgery and longterm control of morbid obesity. **JAMA** 2002;288(22):2793-2796.

Buchwald H, Estok R, Banel D, Jensen M , et al. ‘Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery; systematic review and meta- analysis. **AM J Med** 2009;122:248-265.

Budhiraja S,,Chucgh A. Neuromedin U:physiology, and therapeutic potential. **Fundam Clin Pharmacol** 2019;23:149-1.

Cahill JR, Herrera GF, Morgan MG, Soeldner AP, Steinke JS, Levy J, Reichard PL, Kipnis GA. Hormone-fuel interrelationships during fasting. **J Clin Invest** 1966; 45: 1751-1769/1963; 42: 1031-1039.

Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. **Cell Metab** 2013; 17: 819-837

Cardon L, Carmelli D, Fabsitz R, Reed T. 'Genetic and environmental correlations between obesity and body fat distribution in adult male twins'. **Hum Biol** 1994:465-479.

Carmelli R, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments?. **Am J Hum Genet** 1994; 55 (3): 566-73.

Catena C, Cavarape A, Novello M, Giacchetti G, Sechi, LA. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. **Kidney Int** 2003; 64(6): 2163-2171.

Ceddia RB, Somwar R, Bikopoulos G, Sweeney G, et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. **Diabetologia** 2005;48(1):132-9.

Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, Mclaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel 3 diagnostic criteria identification of the metabolic syndrome. **Diabetes** 2014 ; 53 : 1195-1200.

Chu CP, Jin QH, Kunitake T, Kato K, Nabekura T, Nakazato M, Kanagawa K, Kannan H. Cardiovascular actions of central neuromedin U in conscious rats. **Regul Pept.** 2002;105:29-34.

Conlon JM, Domin J, Thim L, Dimarzo V, Morris HR, Bloom SR. Primary structure of neuromedin-U from the rat. **J Neurochem** 1988;51:988-991.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo S, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. **N Engl J Med** 2002; 346: 1623-30.

Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Siviram P, Sientay C, et al. "Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES)". **Metabolism**, 2006; 55 (9):1232-1238.

Delmeire D1, Flamez D, Moens K, Hinke Sa, Schuit F. Prior in vitro exposure to Gp-1 with or without Gip can influence the subsequent beta cell responsiveness. **Bio Pharmacol** 2004;68(1):33-9.

Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. **Appl Physiol Nutr Metab** 2007; 32 (1):23-32.

Domin J, Benito-Orfila MA, Nandha KA, Aitken A, Bloom SR. The purification and sequence-analysis of an avian neuromedin-U. **Regul Pept** 1992;41(1):1-8.

Domin J, Ghatei MA, Chohan P, Bloom SR. Characterization of neuromedin-U like immunoreactivity in rat, porcine guinea-pig and human-tissue extracts using a specific radioimmunoassay. **Biochem Biophys Res Commun** 1986;140: 1127-1134...

Domin J, Ghatei MA, Chohan P, Bloom SR. Neuromedin U – A study of its distribution in the rat. **Peptides** 1987; 8:779–784.

Domin J, Yiangou Y, Spokes R, Aitken A, Parmar K, Chrysanthou BJ, Bloom SR. The purification and characterization of amphibian neuromedin-U. **J Biol Chem** 1989;264(35):20881-20885.

Driscoll LO, Martinez I. NMU: multifunctional neuropeptide with pleiotropic roles. **Clin Chem** 2015;61(3).

Duggan JP, Booth DA. Obesity, overeating and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. **Science** 1980; 231:609–611.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. Metabolic Syndrome. **Lancet**. 2005 ;16-22, 365 (9468):1415-28.

Ehres JA, Casilla VR, Doty T, Winter KD, Demuth HU. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes beta-(Ins-1) cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p38 mitogen-activated protein kinase. **Endocrinology** 2003 ;114(10):4333-45.

Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. "Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women,". **Diabetes** 2003; 52(4):942–947.

Ensho T, Muruyama K, Qattali AW, Yasuda M, Uemura R, et al. Comparison of glucose tolerance between wild-type mice and mice with double knockout of neuromedin U and neuromedin S. **J Vet Med Sci** 2019;81(9):1305-1312.

Ensink JW, Vogel RE, Laschansky EC, Koerker DJ, Prigeon RL, Kahn SE, D'Alessio DA. Endogenous somatostatin-28 modulates postprandial insulin secretion. Immunoneutralization studies in baboons. **J. Clin. Invest** 1997; 100: 2295-2302.

Espitia-Bautista E, Velasco-Ramos M, Osnaya R, Buijs RM. Social Jet-Lag Potentiates Obesity and Metabolic Syndrome when combined with cafeteria diet in rats. **Metabolism** 2017;72:83-93.

Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. **J Intern Med**. 2017; 281 (4): 319-336.

Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li C, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. **Endocrinology** 2003;144(12):5149-58.

Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell RC, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors in mouse brain and other tissues. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;24;94(13):7001-5.

Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose rich diet on bone metabolism in rats. **Metab Clin Exp** 2014;63:296–305.

Fery F, D'Attellis NP, Balasse EO. Mechanisms of starvation diabetes: a study with double tracer and indirect calorimetry. **Diabetes Metab Rev**. 1989;5(3):247-270

Fink G, Gutman RA, Cresto JC, Selawry J, Lavine R, Recant L. Glucose-induced insulin release patterns: effect of starvation. **Diabetologia** 1974; 10: 421-425.

Firinlana RK , Hangaard J , Hansen-Nord M , Hagen CI. Overview of endocrine changes in anorexia nervosa. **J Psychiatr Res** 1999; 33 (2): 139-52.

Fumeron F, Aubert R , Siddiq A, Wilpart E, Marre M, et al. "Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study," . **Diabetes** 2004;53(4):1150–1157.

Funes S, Hedrick JA, Yang S, Shan L, Bayne M, Monsma FJ, Gustafson EJ. Cloning and characterization of murine neuromedin U receptors. **Peptides** 2002;23(9) : 1607-1615

Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Domin J, Bloom SR. Regional hemodynamic-effects of neuromedin-U in conscious rats. **Am J Physiol** 1990; 258:32.

Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(6):2263-2268.

Goodyear LJ , Giorgino F , Sherman LA , Carey J , Smith RJ , Dohm GL. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. **J Clin Invest** 1995 ; 95 (5): 2195-204.

Goran MI, Dumke K, Boursset SG, Kayser B, Walker RW, Blumberg B. The obesogenic effect of high fructose exposure during early development..**Nat Rev Endocrinol**. 2013 ;9(8):494-500.

Grudell AB, Camilleri M. The role of peptide YY in integravite gut physiology and potential role in obesity. **Curr Opin Endocrinol Diabetes** 2007.;14(1)52-7.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Pasternak RC, Stone NJ , et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation** 2004;110(2):227-239

Grundy SM, Smith SC, Spertus JA, Costa F, et all. American Heart Association National Heart,Lung and blood institute.Diagnosis and management of the metabolic syndrome:An American Heart Association/National Heart,Lung,and Blood Institute Scientific Statement . **Circulation** 2005;25:112(17):2735-52.

Grundy SM. "Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds,". **J AM Coll Cardiol** 2006;47(6):1093–1100.

Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. **Arterioscler Thromb .Vas Biol** 2008 ;28(4):62936.

Grünfeld C ,Dinarello CA, Feingold KR. TNF alpha IL-1 and interferon alpha stimulate triglyceride synthesis in HEPG2 . **Metabolism** 1991;40(9):894-8.

Grunfeld C, Feingold KR. The role of cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the depletion of hypertriglyceridemia and. **Alls. J Nutr**. 1992; 122 (3) : 749-53.

Guillaume- Gentil C, Assimacopoulos- Jeannet F, Jeanrenaud B. "Involvement of non-esterified fatty acid oxidation in glucocorticoid-induced peripheral insulin resistance in vivo in rats,". **Diabetologia** 1993;36 (10): 899–906.

Guldiken S, Demir M, Arikan E, et al. "The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein,". **Thromb Res** 2007;119(1): 79–84.

Hanada R, Kurokawa M, Hosoda H, Fukushima N, Serino R. Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. **Nat Med** 2004 ;10(10):1067-73.

Hanada R, Nakazato M, Murakami N, Sakihara S, Yoshimatsu H, Toshinai K, Hanada T, Suda T, Kangawa K, Matsukura S, Sakata T. A role for neuromedin U in stress response. **Biochem Biophys Res Commun** 2001; 289:225–228.

Hanada T, Date Y, Shimbara T, Sakihara S, Murakami N, Hayashi Y, et al. Central actions of neuromedin U via corticotropin-releasing hormone. **Biochem Biophys Res Commun** 2003;311:954 – 8.

Haruo O, Osamu N, Masahiko F, Yugo H, Shoji F, Yuji K. Identification of Neuromedin U as the cognate ligand of orphan G protein-coupled receptor FM-3. **J Biol Chem** 2000;275:21068-74.

Hedrick JA, Morse K, Shan L, Qiao X, Pang L, Wang S, et al. Identification of a human gastrointestinal tract and immune system receptor for the peptide neuromedin U. **Mol Pharmacol** 2000;58(4):870 –875.

Hofmeister F. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. **Arch. Für Exp.Pathol. Und Pharmakologie**. 1890; 26: 355-370.

Hoggard N, Avci L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in mouse fetus and placenta. **Proc Natl Acad Sci ABD A**. 1997; 30; 94 (20): 11073-8.

Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the gut in glucose homeostasis. **Diabetes Care** 2016;39(6):884-892.

Honzawa M, Sudoh T, Minamino N, Tohyama M, Matsuo H. Topographic localization of neuromedin U-like structures in the rat-brain: an immunohistochemical study. **Neuroscience** 1987;23:1103–1122.

Honzowa M, Sudoh T, Minamino K, Matsuo H. Neuromedin U-like immunoreactivity in rat intestine: Regional distribution and immunohistochemical study. **Neuropeptides** 1990;15(1) 1-9.

Hosoya M, Moriya T, Kawamata Y, Ohkubo S, Fujii R, Matsui H, Shintani Y, Fukusumi S, Habata Y, Hinuma S, et al. Identification and functional characterization of a novel subtype of neuromedin U receptor. **J Biol Chem** 2000; 275: 29528–29532.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. "IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance,". **Science** 1996; 271(5249): 665–668.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. **J.Clin Invest** 1995;95(5):2409-15.

Hotamisligil GS, Spiegelman BM. TNF α : A key component of the obesity-diabetes link. **Diabetes** 1994;43(11):1271-8.

Howard AD, Wang RP, Pong SS, Mellin TN, Strack A, Guan XM, Zeng ZZ, Williams DL, Feighner SD, Nunes CN, et al. Identification of receptors for neuromedin U and its role in feeding. **Nature** 2000;406:70–74.

Hsieh CH, Hung YJ, Kuo GB, Lee CH, Sheu WH et al. Impact of clinical characteristics of individual metabolic syndrome on the severity of insulin resistance in Chinese adults. **J Korean Med Sci** 2007;22(1):74-80.

Hui KP, Lee SM, Cheung CY, Ng IH, Poon LL, Guan Y, Ip NY, Lau AS, Peiris JS. Induction of proinflammatory cytokines in primary human macrophages by influenza A virus (H5N1) is selectively regulated by IFN regulatory factor 3 and p38 MAPK. **J Immunol** 2009;182(2):1088-98.

Hutley LA, Prins JB. "Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome,". **Am J Med Sci** 2005 ;330(6) :280–289.

Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **Hypertension** 1987;10:512-516.

Ingallinella P, Peier AM, Poci A, Marco AD, Desai K, Zytko K, et al. PEGylation of Neuromedin U yields a promising candidate for the treatment of obesity and diabetes. **Bioorg Med Chem** 2012;20:4751–4759.

International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2012-09-16

Jacobs M, Van Greevenbroek MMJ, Van Der Kallen CJH, et al. "Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study,". **Eur J Invest** 2009; 39(6): 437–444,

Jethwa PH, Smith KL, Small CJ, Abbott CR, Darch SJ, Murphy KG, et al. Neuromedin U partially mediates leptin-induced hypothalamo-pituitary adrenal (HPA) stimulation and has a physiological role in the regulation of the HPA axis in the rat. **Endocrinology** 2006; 147:2886 –2892

Kaczmarek P, Kaczmarek PI, Malendowicz LK, Pruszyńska EO, Wojciechowicz T, Szczepankiewicz D, Sz kudelski T, Nowak KW. Neuromedin U receptor 1 expression in the rat endocrine pancreas and evidence suggesting neuromedin U suppressive effect on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. **Int. J. Mol. Med** 2016;18(5):951-955.

Kage R, O'Harte F, Thim L, Conlon JM. Rabbit neuromedin U-25: lack of conservation of a post-translational processing site. **Regul Pept** 1991; 33:191–198.

Kangawa K, Minamino N, Fukuda A, Matsuo H. Neuromedin-K - a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal-cord. **Biochem Biophys Res Commun** 1983;114:533–540.

Kaur J. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. **Cardiol Res Pract** 2014;1-21.

Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. **Türk Jem** 2003;7(2): 13-21.

Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. **AM J PHYSIOL** 1999;277(6):1130-1141.

Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiol** 1980; 239:71–76.

Ketteter KI, Kong B, Korc M, Giese NA, Bauer A. Neuromedin U is overexpressed in pancreatic cancer and increases invasiveness via the hepatocyte growth factor C-met pathway. **Cancer Lett** 2009 ; 8:277(1):72-81.

Khitani Z, Kim DH. Fructose: A key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. **J Nutr Metab** 2013;68:2673.

Kim SH, Reaven G. Obesity and Insulin Resistance: An ongoing saga. **Diabetes** 2010 ;59(9):2105-2106.

Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. **Physiol REV** 1994 ;74(4):761-811.

Kjems LL, Holst JJ, Cilt A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-induced insulin secretion effects on beta-cell sensitivity in type 2 and non-diabetic subjects. **Diabetes** 2003;52:380-386.

Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. "The prevalence of metabolic syndrome in various populations,". **Am J Med Sci** 2007;333(6):362–371..

Korner J, Bessler M, Cirilo L, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, Wardlaw SL Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin". **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90(1)359-365.

Kowalski TJ, Spar BD, Markowitz L, Maguire M, Golovko B, Yang S, Farley C, Cook JA, Tetzloff G, Hoos L, Del Vecchio RA, Kazdoba TM, Onunla MF, Hwa JJ, Hyde LA, Davis, H, Vassileva G, Hedrick JA, Gustafson EL. Transgenic overexpression of neuromedin U enhances fat-free and hypophagia in mice. **J Endocrinol** 2005 ; 185 (1): 151-64.

Kozak M. Structural features in eukaryotic messenger-RNAs that modulate the initiation of translation. **J Biol Chem** 1991 ;266:19867–1987.

Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. "Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome,". **Metabolism** 2008;57(12):1740–1746.

Kuhre RE, Ghiasi SM, Gabe MB, Hartmann B, Holst JJ, et al. Neuromedin u does not act as a incretin in rats. **Cell Metab.** 2019; 5:29(3):719-726.

Kurosawa K, Sakura N, Hashimoto T. Structure-activity relationships of neuromedin U. iii. Contribution of two phenylalanine residues in dog neuromedin U-8 to the contractile activity. **Chem Pharm Bull** 1996;44:1880–1884.

Laferre B, Tran H, Egger JR, Lee H, Yapp K, et al. Effects of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin level in patients with type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2008;93(7):2479-85.

Laferrere B, Kovack B, Bawa B, Lee H, et al. 'Effects of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes'. **J Clin Endocrinol Metab** 2008;93:2479-2485.

Leibowitz A, Rehman A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of T regulatory lymphocytes in the pathogenesis of high-fructose diet-induced metabolic syndrome. **Hypertension** 2013;6:1316-1321.

Lilavivathana U, Campbell RG, Brodows RG. Control of insulin secretion during fasting in man. **Metabolism** 1978; 27: 815-821.

Lo G, Legon S, Austin C, Wallis S, Wang ZI, Bloom SR. Characterization of complementary-DNA encoding the rat neuromedin-U precursor. **Mol Endocrinol** 1998;6:1538–1544.

Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. **Biomed Res Int** 2014;263897.

Mertens I , Verrijken A , Michiels JJ , Van der Planken M , Ruige JB , Van Gaal LF . Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome . **Int J Obes (Lond)** 2006;30(8):1308-1314.

Miles JM, Jensen MD. "Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance," . **Diabetes Care** 2005;28(9):2326–2328.

Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin-U-8 and neuromedinU-25 - novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal-cord. **Biochem Biophys Res Commun** 1985 ;130:1078–1085.

Minamino N, Sudoh T, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedins—novel smooth-muscle stimulating peptides identified in porcine spinal-cord. **Peptides** 1985; 6:245–248.

Mitchell JD, Maguire JJ, Davenport AP. Emerging pharmacology and physiology of neuromedin U and the structurally related peptide neuromedin S. **Br J Pharmacol** 2009;158:87–103.

Mitchell JD, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Expression and vasoconstrictor function of anorexigenic peptides neuromedin U-25 and S in the human cardiovascular system. **Cardiovasc Res** 2009;81:353– 361.

Moo TA, Rubino F.. "Gastrointestinal surgery as treatment for type 2 diabetes", **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. 2008;15(2):153-158.

Nakahara K, Hanada R, Murakami N, Teranishi H, Ohgusu H, Fukushima N, et al. The gut-brain peptide neuromedin U is involved in the mammalian circadian oscillator system. **Biochem Biophys Res Commun** 2004;318:156 – 61.

Nemeroff CB, Lipton MA, Kizer JS. 'Models of neuroendocrine regulation: use of monosodium glutamate as an investigational tool'. **Dev Neurosci** 1978;1(2):102-109.

Neuner P, Peier AM, Talamo F, Lahm A, Barbato G. Development of a neuromedin u human serum albumin conjugate as a long-acting candidate for the treatment of obesity and diabetes.Comparision with the PEGYLATED peptide. **J Pept Sci** 2014;20(1):7-19.

Nieto- Vazques, Fernandes- Veledo S, Kramer D, Lorenzo L, et al. 'Insulin resistance associated to obesity;the link TNF- alpha . Arch 2008;114:183-194.

Nolte MA, Arens R, Kraus M ,Lier RA, Mebius RE , et al. B cells are crucial for both development and maintenance of the splenic marginal zone. **J İmmünol** 2004 15;172(6):3620-7.

O'Harte F, Bockman CS, Abel PW, Conlon JM. Isolation, structural characterization and pharmacological activity of dog neuromedin-U. **Peptides** 1991; 12: 11–15

Ostlund RE , Yang JW , Klein S , Gingerich R. Relationship between plasma leptin concentration and body fat, sex, diet, age and metabolic variables. **J Clin Endocrinol Metab** 1996 ; 81 (11): 3909-13.

Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Kanemoto K, Matsumoto T, Ueta Y. Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of C-Fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. **Endocrinology** 2002 ;143:4320–4329.

Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. **J Biomed Biotechnol** 2011;2011:351982.

Peier AM, Desai K, Yang L, Kosinski JR, Marsh DJ. Effects of peripherally administered neuromedin u on energy and glucose homeostasis. **Endocrinology** 2011 ;152(7):2644-54.

Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. **J Thromb Haemost** 2004;2(6):884-889.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. "Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men,". **JAMA** 2004; 291(14): 1730–1737.

Prendergast CE, Morton MF, Figueroa KW, Wu X, Shankley NP. Species-dependent smooth muscle contraction to neuromedin U and determination of the receptor subtypes mediating contraction using NMU1 receptor knockout mice. **Br J Pharmacol** 2006;147: 886 –96.

Raddatz R, Wilson AE, Artymyshyn R, Bonini JA, Borowsky B, Boteju LW, et al. Identification and characterization of two neuromedin U receptors differentially expressed in peripheral tissues and the central nervous system. **J Biol Chem** 2000;275:32452–32459.

Rahman AA, Shahid IZ, Pilowsky PM. Neuromedin U causes biphasic cardiovascular effects and impairs baroreflex function in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rat. **Peptides** 2013;44.

Rathman W, Gianni G. 'Global prevalence of diabetes; estimates for the 2000 and projections for 2030'. **Diabetes Care** 2004;27:2568-2569.

Rathmann W, Giani G, Wild SH, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care** 2004;27(10):2568–2569.

Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders?. **J Hypertens** 2003; 21: 1787–803.

Reaven GM. "Role of insulin resistance in human disease,". **Diabetes** 1988;37(12): 1595–1607.

Rebollo A, Roglans N ,Baena M, Padrosa A, Sanchez RM, Merlos M, et al. Liquid fructose down-regulates liver insulin receptor substrate 2 and gluconeogenic enzymes by modifying nutrient sensing factors in rats. **J.Nutr.Biochem** 2014;25(2):250-8.

Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? **Circulation** 2003; 108 (13):1546–1551.

Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Nutr Metab Cardio Vasc Dis** 2007; 17 (4):319–326.

Roarsman MJ, Braun PM. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. **Annu Rev Physiol** 2013; 75: 155-179

Rubino F, Gagner M. Weight Loss and Plasma Ghrelin Levels. **N Engl J Med** 2002; 24;347(17):1391-81.

Sakura N, Kurosawa K, Hashimoto T. Structure–activity relationships Neuromedin U Contractile activity of dog neuromedin U-related peptides on isolated chicken crop smooth muscle. **Chem Pharm Bull** 1995;43:1148–1153.

Sakura N, Kurosawa K, Hashimoto T. Structure-activity relationships of neuromedin U. iv. Absolute requirement of the arginine residue at position 7 of dog neuromedin U-8 for contractile activity. **Chem Pharm Bull** 2000;48:1166–1170.

Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. “Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome,”. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94(7):2558–2564.

Salmenniemi Piccoli U, Ruotsalainen E, Punnonen K, Vanninen E, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. **Circulation** 2004;110(25):3842-3848.

Shan L, Qiao X, Crona JH, Behan J, Wang S, Laz T et al. Identification of a novel neuromedin U receptor subtype expressed in the central nervous system. **J Biol Chem** 2000;275:39482–6

Sinha MK. Human leptin: adipose tissue hormone. **Eur J Endocrinol.** 1997; 136 (5): 461-4.

Soto Gonzalez A, Bellido Guerrero D, Buno Soto M, Pertega S, Diaz M, Martinez O, Vidal O. “Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin,”. **Eur J Clin Nutr** 2006 ; 60(6) :802–809.

Steel JH, Vannoorden S, Ballesta J, Gibson SJ, Ghatei MA, Burrin J, Leonhardt U, Domin J, Bloom SR, Polak JM . Localization of 7B2, neuromedin-B, and neuromedin-U in specific cell-types of rat, mouse, and human pituitary, in rat hypothalamus and in 30 human pituitary and extrapituitary tumors. **Endocrinology** 1988;122:270–282.

Stenlöf K, Wernstedt I, Wallenius V, Walleneius K, et al. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight\ obese subject. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(9):4379-4383.

Stephens JM, Pekala PH, Carter BZ, Malter JS. Tumor necrosis factor alpha-induced glucose transporter (GLUT-1) mRNA stabilization in 3T3-L1 preadipocytes. Regulation by the adenosine-uridine binding factor. **J Biol Chem** 1992 25;267(12):8336-41.

Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamashita H, Yoshioka D, Okubo M, et al. The effect of IL-1 β and TNF-Polymorphisms on prognosis and survival of gastric cancer patient. **Clin Exp Med** 2011 ; 11(4) 211-7.

Tanida M, Satomi J, Shen J, Nagai K. Autonomic and cardiovascular effects of central neuromedin U in rats. **Physiol Behav** 2009;96:282–288.

Tappy L., Le K A.. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. **Physiol Rev** 2010; 90(1), 23-46.

Thompson EL, Murphy KG, Todd JF, Martin NM, Small CJ, Ghatei MA, Bloom SR. Chronic administration of NMU into the paraventricular nucleus stimulates the HPA axis but does not influence food intake or body weight. **Biochem Biophys Res Commun** 2004;323: 65–71.

Timpson NJ , Lawlor DA , Harbord RM , Gaunt TR , Palmer LJ , Hattersley AT, Ibrahim S , Lowe GD , Rumley A , Davey Smith G. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. **Lancet** 2005; 3;366(9501):1954-1959.

Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. **Metabolism** 1982; 31:608-612

Tourrel C, Bailbé D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in neonatal rats treated with streptozotocin that results in continuous glucose homeostasis at adulthood . **Diabetes** 2001; 50 : 1562–1570.

Trayhurn P ,Wood IS. “Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue,”. **Br J Nutr** 2004;92(3) 347–355.

Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. “Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study,”. **Eur Heart J** 2009; 30(1):107–115.

Tsuboi A , Takeuchi M , Terazawa-Watanabe M , Fukuo K , Kazumi T. The relationship between cystatin C and leptin and TNF- α in elderly Japanese women Asia . **Pac J Clin Nutr** 2015 ; 24 (4): 626-32.

Unger RH, Eisentraut AM, Madison LL. The effects of total starvation upon the levels of circulating glucagon and insulin in man. **J Clin Invest** 1961;40:1280-1289.

Vanesa VG, O’Driscoll L. NMU: multifunctional neuropeptide with pleiotropic roles. **Clin Chem** 2015;6(3).

Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia** 2004 ;47(3):357-366.

Wang Y, Park S, Bajpayee NS, Nagaoka Y, Boulay G, Birnbaumer L, Jiang M. Augmented glucose-induced insulin release in mice lacking G(o2), but not G(o1) or G(i) proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci USA**. 2011; 108: 1693-1698.

Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. **Cell Metab** 2014 ; 6;19(5):872-882

Westfall TD, McCafferty GP, Pullen M, Gruver S, Sulpizio AC, Aiyar VN, Disa J, Contino LC, Mannan IJ, Hieble JP. Characterisation of neuromedin U effects in canine smooth-muscle. **J Pharmacol Exp Ther** 2001; 301:987–992.

Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, D’Agostino RB. “Clustering of metabolic factors and coronary heart disease,” . **Arch Intern Med** 1999; 159,(10) 1104– 1109.

Windeløv JA, Pedersen J. Use of anesthesia dramatically alters the oral glucose tolerance and insulin secretion in C57Bl/6 mice. **Physiol Rep** 2016;4(11).

Wook K, Josephine M, et al. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. **Pharmacol Rew** 2008;60(4):15.

Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Jethwa PH, Kennedy AR, Murphy KG, Stanley SA, Zollner AN, Ghatei MA, Bloom SR. Hypothalamic actions of neuromedin U. **Endocrinology** 2002;143:4227–4234.

Yang ZH, Miyahara H, Takeo J, Katayama M. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice. **Diabetol Metab Syndr** 2012;4(1):32.

Zavaroni I, Sanders S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. **Metabolism** 1980;29:970-973.

Zeng H, Gragerov A, Hohmann JG, Pavlova MN, Schimpf BA, Xu H, et al. Neuromedin U receptor 2-deficient mice display differential responses in sensory perception, stress, and feeding. **Mol Cell Biol** 2006;26:9352– 9363.



8. ÖZGEÇMİŞ

İzmir Bornovada 01.10.1992 de doğan Rıza ALTINEL. İlköğretim ve ortaokulu Halil Atilla Yeşilova İlköğretim Okulunda okudu. Liseyi Kemalpaşa Anadolu lisesinde birincilikle bitirdi. 2016 yılında Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi Yüksek Okulunu bitirdi. 2017 yılında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Fizyoloji Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Medeni durumu evlidir.