

Yüksek fruktoz diyeti metabolik sendrom modelinde artmış kan glikozuna neuromedin U yanıtının araştırılması

Investigation of neuromedin U response to increased blood glucose in high fructose diet metabolic syndrome model

Rıza Altinel, Erol Nizamoğlu, Melek Tunç Ata, Vural Küçükatay

Gönderilme tarihi:19.10.2020

Kabul tarihi: 21.12.2020

Öz

Amaç: Metabolik sendrom (MetS) bir endokrinopatidir. Nöromedin U (NMU), üst GIS bölgesinden salgılandığı bilinen bir dekretin hormon adayıdır ve yapılan çalışmalar NMU'nun glikoz uyarımlı insülin sekresyonunu baskıladığını gösterdi. Çalışmamızda yüksek fruktoz diyeti (YFD)'ne bağlı MetS modelinde bazal NMU düzeylerini ve oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne verilen NMU yanıtını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, kontrol grubu (K) (n=13) ve metabolik sendrom (MetS) (n=13) grubu olmak üzere toplam 26 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. MetS modeli, 3 aylık sıçanların içme suyuna 19 hafta boyunca %20 oranında fruktoz karıştırılarak oluşturuldu. K grubuna ise sadece normal su verildi. Deney süresi sonunda her iki grupta; vücut ağırlıkları, TCHOL, TG, HDL abdominal obezite, plazma insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru ve plazma NMU düzeyi değerlendirildi.

Bulgular: Elde edilen veriler, YFD ile beslenen MetS sıçanlarında, bazal ve OGTT'nin 60. ve 120. dakikalarındaki NMU düzeyinin, K grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,05$). Her iki grup arasında vücut ağırlıkları, TCHOL, TG, HDL, retroperitoneal yağ miktarı, insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: YFD ile beslenen sıçanlarda etkili bir MetS modeli oluşturulamadı. MetS grubunda OGTT'ye NMU yanıtının hem bazal hem de uyarılmış düzeyde artışı, hiperinsülinemiyi önlemeye yönelik kompanse edici bir yanıt olarak düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Yüksek fruktoz diyeti, neuromedin U, dekretin.

Altinel R, Nizamoğlu E, Tunç Ata M, Küçükatay V. Yüksek fruktoz diyeti metabolik sendrom modelinde artmış kan glikozuna neuromedin U yanıtının araştırılması. Pam Tıp Derg 2021;14:482-493.

Abstract

Purpose: Metabolic syndrome (MetS) is an endocrinopathy. Neuromedin U (NMU) is a candidate dectretin hormone known to be secreted from the upper GIS region, and studies have shown that NMU suppresses glucose-stimulated insulin secretion. In our study, we aimed to determine the basal NMU levels and NMU response to the oral glucose tolerance test (OGTT) in the MetS model based on high fructose diet.

Materials and methods: A total of 26 Wistar albino male rats, including the control group (C) (n=13) and the metabolic syndrome (MetS) (n=13) group, were used in the study. The MetS model was created by mixing 20% fructose into the water of 3-month-old rats for 19 weeks. Group C was given only normal water. At the end of the experiment, in both groups; body weight, TCHOL, TG, HDL abdominal obesity, plasma insulin level, OGTT, HOMA-IR score and plasma NMU level were evaluated.

Results: The data obtained showed that in MetS rats fed high fructose diet, the NMU levels at the 60th and 120th minutes of basal and OGTT were significantly higher than in the C group ($p<0.05$). No significant difference was found between the two groups in terms of body weight, TCHOL, TG, HDL, retroperitoneal fat amount, insulin level, OGTT, HOMA-IR score ($p>0.05$).

Conclusion: An effective MetS model could not be established in rats fed a high fructose diet. The increase in NMU response to OGTT at both basal and stimulated levels in the MetS group was considered as a compensatory response to prevent hyperinsulinemia.

Key words: High fructose diet, neuromedin U, dectretin.

Altinel R, Nizamoğlu E, Tunç Ata M, Küçükatay V. Investigation of neuromedin U response to increased blood glucose in high fructose diet metabolic syndrome model. Pam Med J 2021;14:482-493.

Rıza Altinel, Fizyoterapist, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: raltinel35@outlook.com (orcid.org/0000-0003-0616-0374)

Erol Nizamoğlu, Laboratuvar Teknikeri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: enizamoglu@akdeniz.edu.tr (orcid.org/0000-0002-4427-1617)

Melek Tunç Ata, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: melekt@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-0384-2356)

Vural Küçükatay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: vkucukatay@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6850-6281) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan ve sonuçları ölümcül olabilen bir endokrinopatidir [1]. Bu tablonun gelişiminde abdominal obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaşlanma, hormonal bozukluklar ve genetik faktörler rol oynamaktadır [2]. Mets; insülin direnci, hipertansiyon, glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertrigliseridemi ve abdominal obeziteyi içine alan hastalıklar kümesidir. Tanı için belirtilen 5 metabolik anormallikten üçünün varlığı yeterlidir [3].

MetS'in patofizyolojisini tanımlamak için kabul gören hipotezlerden biri insülin direncidir. MetS'in insülin direnci sendromu olarak da bilinmesinin nedeni budur. İnsülin direnci, ögliseminin sürdürülmesi için gerekli olan, hiperinsülinemiye yol açan bir kusur olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncine yol açan temel nedenin ise, abdominal obezite (visseral yağlanma) olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artışının MetS patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Abdominal obezite ile hücrelerin insülin uyarımlı glikoz alımı azalmakta, yağ dokusundan anormal olarak esterleşmemiş yağ asidi salınımı olmakta, kas hücresi ve karaciğerde yağlanma meydana gelmekte, insülin direnci ve dislipideminin ortaya çıkması bu etkilerle daha da kolaylaşmaktadır [4].

Obezite ve Tip 2 diyabet gibi MetS ile ilişkili patolojilerin tüm dünya ülkelerinin sağlık sistemlerini önemli oranda tehdit eder boyutlarda seyretmesi ve dünya çapında MetS'li hasta sayısının gün geçtikçe artması vücut ağırlığını ve kan şekeri düzenleyen fizyolojik sistemlerin ortaya çıkarılması yönündeki çabaları arttırdı [5]. MetS için birçok tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Bunlar; yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo kaybı, egzersiz, davranış terapisi, farmakolojik yaklaşımlar ve metabolik cerrahidir. MetS'li hastaların klinik olarak tanımlanması, tedavilerin uygun şekilde uygulanması ve ortaya çıkabilecek hastalık risklerini azaltma adına önem kazanmaktadır [6]. Bu amaçla merkezi sinir sistemi ve periferdeki enerji homeostazını düzenleyen çeşitli peptiderjik sistemler, obezite ve MetS için potansiyel tedaviler olarak araştırılmaktadır. Enerji homeostazisi ve sağlıklı bir metabolizma için bağırsak ve yağ dokusunun önemi ise her geçen gün daha iyi

anlaşılmaktadır. Bağırsaklardan salgılanan ve metabolizmanın sağlıklı sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülen hormonlardan biri NMU'dur. NmU ilk olarak domuzdan elde edilmiş bir nöropetiddir ve çeşitli türlerde uterus düz kasını kontrakte ettiği için NmU olarak isimlendirildi [7]. NmU dağılımı pek çok memelide araştırıldı ve büyük oranda beyin ve bağırsak dokusunda bulunduğu gösterildi, bu yüzden de bağırsak-beyin peptidi olarak da isimlendirildi [8]. NmU'nun besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesine katkı sağladığı ortaya konuldu. Yapılan çalışmalarda, NMU düzeyi transgenik olarak overeksprese edilmiş farelerde, zayıflık ve Hipofaji gözlenirken, NMU ekspresyonu azaltılmış hayvanlarda ise hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve artmış adipozite saptandı [9, 10]. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız, yüksek früktoz diyeti ile MetS oluşturarak, bazal ve oral glikoz testine yanıt olarak NMU'nun plazmaki değişiminin kontrol sıçanları ile karşılaştırarak tespit edilmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Araştırma Fizyoloji Anabilim Dalı ve Deneysel Araştırma Birimi'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına dair onay alındı (PAUHADYEK-2018/16).

Deney hayvanlarının hazırlanması

Çalışmada kullanılacak deney hayvanı olan Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (n=26), deney hayvanları biriminden temin edildi. Hayvanlar yem ve su alımında serbest bırakıldı. Hayvanların tamamı çalışma süresi boyunca oda sıcaklığında (ortalama 22°), %50 nem ortamında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü bulunan odalarda bakıma alındı. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik kurallara uygun olarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi.

Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmanın deney grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu;

- 1- Kontrol grubu (K) (Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı grup)
- 2- Metabolik sendrom grubu (MetS) (içme suyuna %20 früktoz ilave edilen grup)

Metabolik sendrom modeli oluşturma ve deney düzeni

MetS modeli oluşturma adına, 4 ayrı kafeste bulunan 3 aylık sıçanların içme suyuna 19 hafta boyunca %20 fruktoz ilave ederek içmeleri sağlandı. K grubu hayvanları ise aynı şartlar altında normal içme suyu aldı. Deney süresi sonunda her iki grupta; vücut ağırlıkları (haftalık), TCHOL, TG, HDL, abdominal obezite (retroperitoneal yağ miktarı tartılarak), plazma insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru ve plazma NMU düzeyi değerlendirildi.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

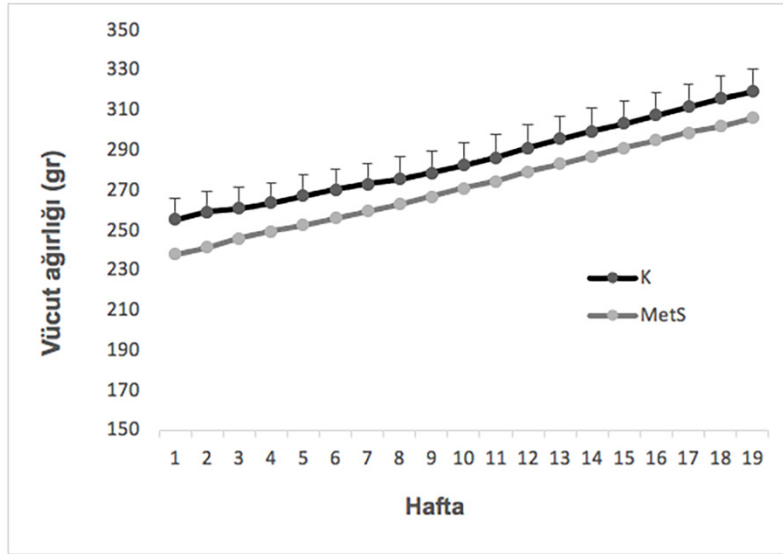
Dekapitasyona kadar her iki gruptaki hayvanların haftalık vücut ağırlıkları tartıldı ve sonuçları kayıt edildi. 12 saatlik açlık sonrası sıçanların femoral venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden elde edilen plazmadan TCHOL, TG, HDL düzeyleri (Bioassay Technology Laboratory, E0197Ra, E0249Ra, E0254Ra), bazal ve uyarılmış insülin (Elabscience, E-EL-R2466) ve NMU seviyesi (Elabscience, E-PP-1602) ELISA kiti ile kullanılarak ölçüldü. Abdominal obezitenin tespiti için ise retroperitoneal yağ kitlesi tartıldı. OGTT için gece boyu açlığı takiben sıçanlara vücut ağırlığı başına 2 mg/g dozda glikoz oral gavaj yoluyla verildi ve 0, 30, 60, 120. dakikalarda alınan kan örneklerinden parmak ucu kan ölçüm cihazı (ACCU-CHEK Performa Nano) ile ölçüm yapıldı. İnsülin direncinin varlığını tespit etmek için HOMA-IR ölçümü yapıldı. HOMAIR skoru= açlık insülin düzeyi (mU/mL) x açlık kan şekeri (mmol) / 22,5 formülü kullanılarak hesap edildi.

İstatistik

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

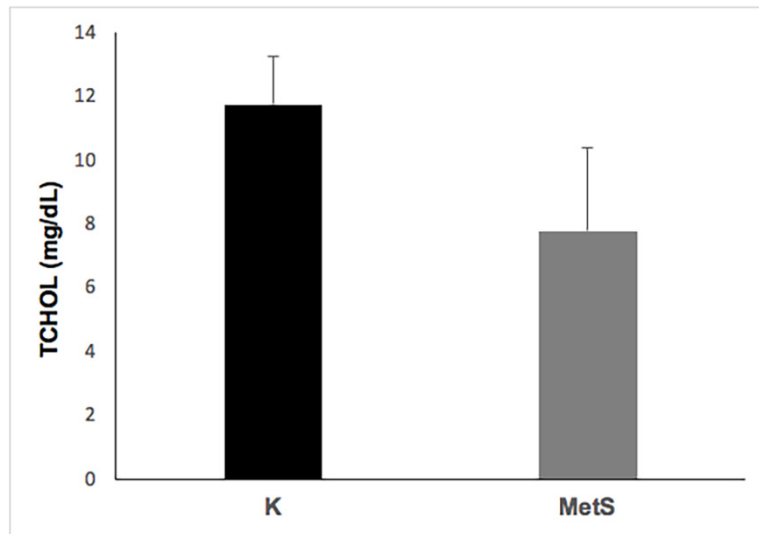
Bulgular

MetS oluşması için belirlenen 19 haftalık süre boyunca, K ve MetS grubundaki hayvanların deney sürecinin ilk haftasından itibaren haftalık vücut ağırlıkları tartıldı. Bu tartımlar sonucunda MetS grubu hayvanlarının K grubuna göre daha zayıf oldukları fakat gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$) (Şekil 1). Plazma TCHOL, TG, HDL düzeyleri açısından incelendiğinde K ve MetS grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (sırasıyla Şekil 2, 3, 4). Retroperitoneal yağ ağırlığı, MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek seyretmiş olmasına rağmen istatistiksel analizlerde herhangi bir anlamlılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 5). Açlık kan glikozu düzeyinin her iki grupta birbirine yakın paternde olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılığın olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Şekil 6). Açlık insülin düzeylerinin incelemesinde MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek bir insülin yanıtı gözlemlendi ancak istatistiksel analizlerde herhangi anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 7). K ve MetS gruplarındaki hayvanlara yapılan OGTT sonuçları, verilen glikoz yanıtlarının farklı zaman noktalarında iki grup arasında yakın değerlerde olduğunu gösterdi (Şekil 8). Oral glikoz tolerans testine verilen insülin yanıtlarının ise MetS grubunda, K grubuna göre 0, 30, 60. dakikalarda daha yüksek olduğu, hiperinsülinemik bir yanıt olduğu gözlemlense de, istatistiksel analizlerde gruplar arasında anlamlılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Şekil 9). İnsülin direncinin belirlendiği HOMA-IR skoru sonuçlarına göre, MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek bir skor gözlenmesine rağmen, farkın iki grup arasında anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 10). Oral glikoz tolerans testine verilen NMU yanıtının sonuçları, MetS grubunda K grubuna göre 0, 60, 120. dakikalarda daha yüksek seyreden bir NMU yanıtının olduğunu gösterdi ve iki grup arasında yapılan istatistiksel analizlerde farkın anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 11).



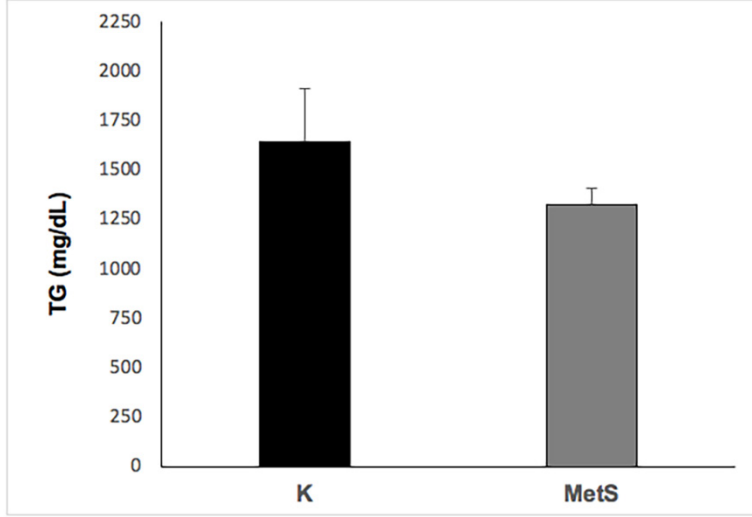
Şekil 1. K ve MetS gruplarına ait haftalık vücut ağırlık ölçümleri

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



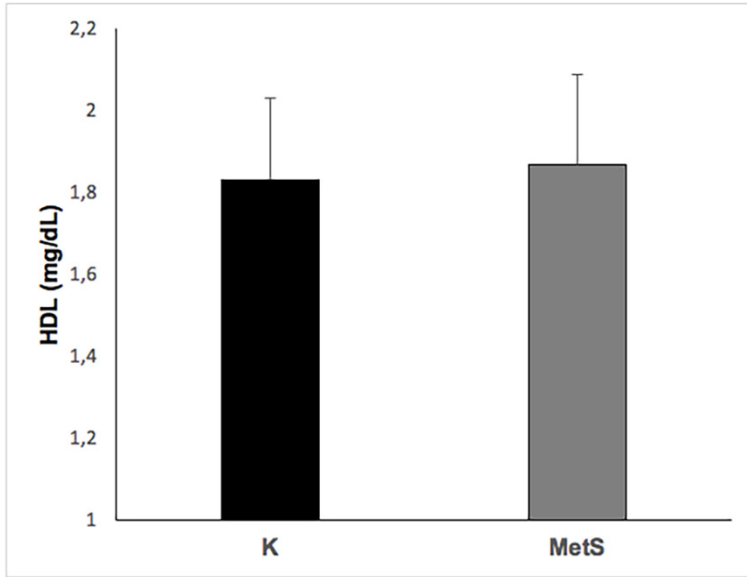
Şekil 2. K ve MetS gruplarına ait TCHOL ölçümleri

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



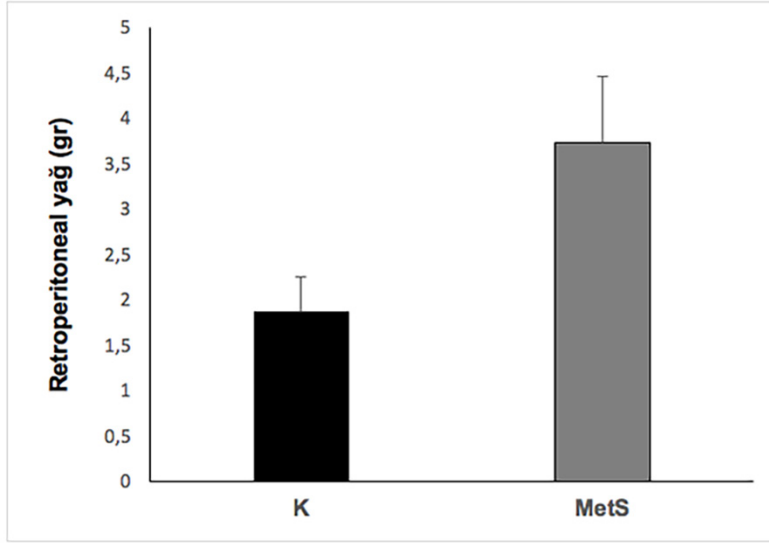
Şekil 3. K ve MetS gruplarına ait TG ölçümleri

$p > 0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



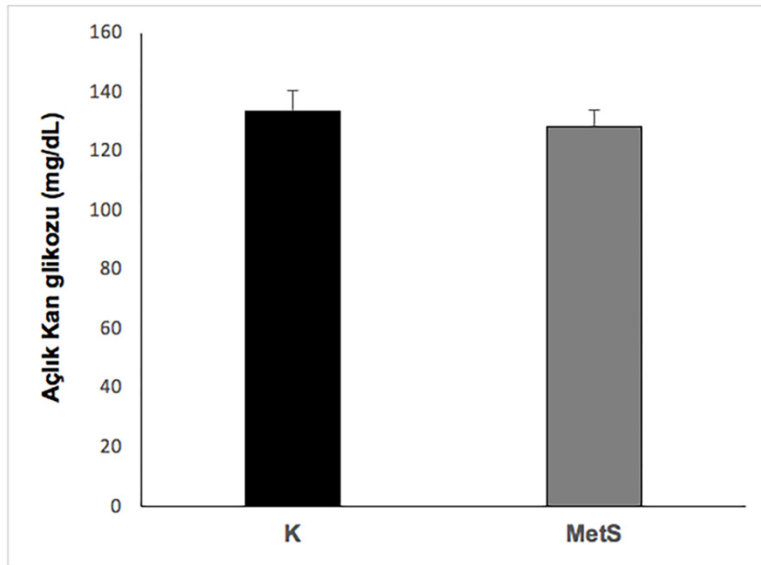
Şekil 4. K ve MetS gruplarına ait HDL ölçümleri

$p > 0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



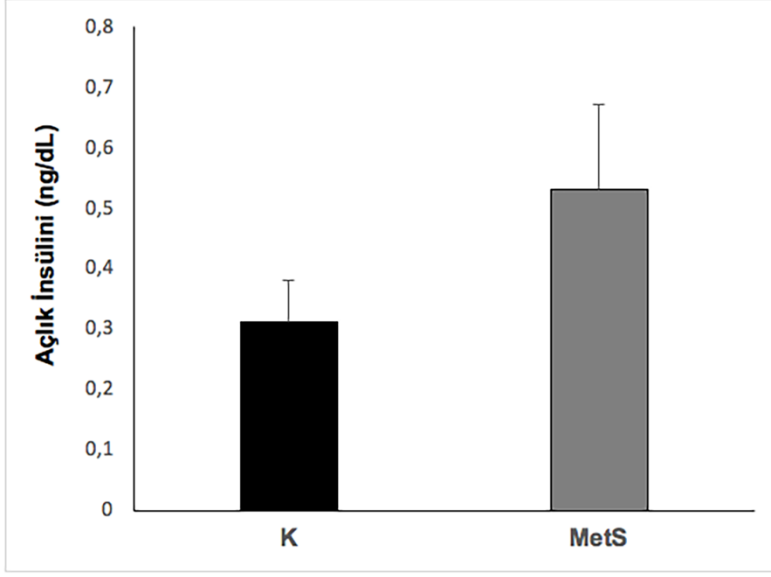
Şekil 5. K ve MetS gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



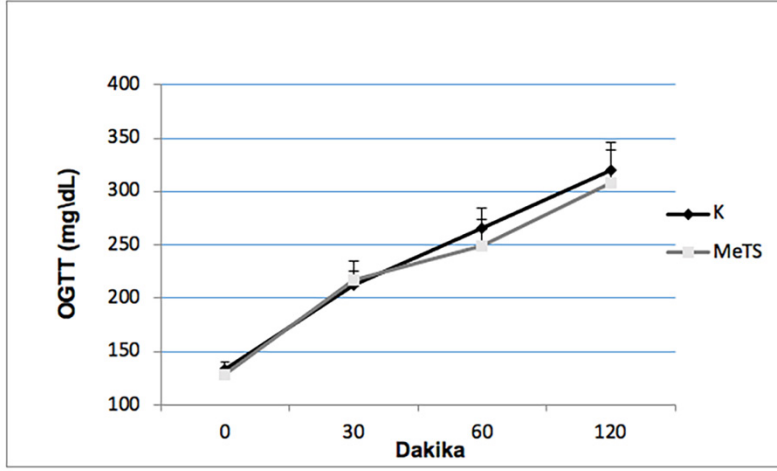
Şekil 6. Kontrol ve MetS gruplarına ait açlık kan glikoz değerleri

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



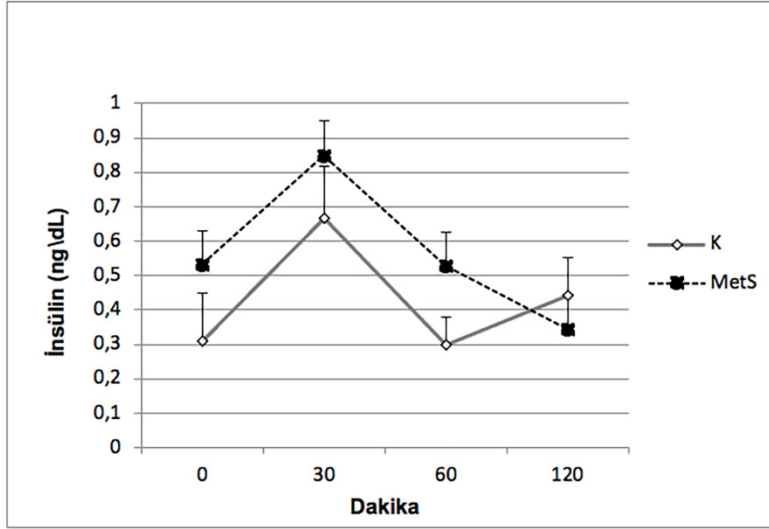
Şekil 7. Kontrol ve MetS gruplarına ait açlık insülin değerleri

$p > 0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



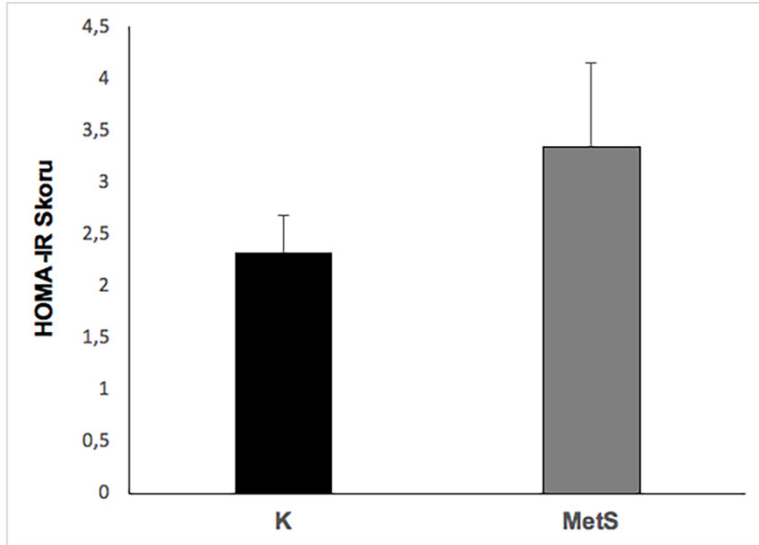
Şekil 8. Kontrol ve MetS gruplarına ait OGTT değerleri

$p > 0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



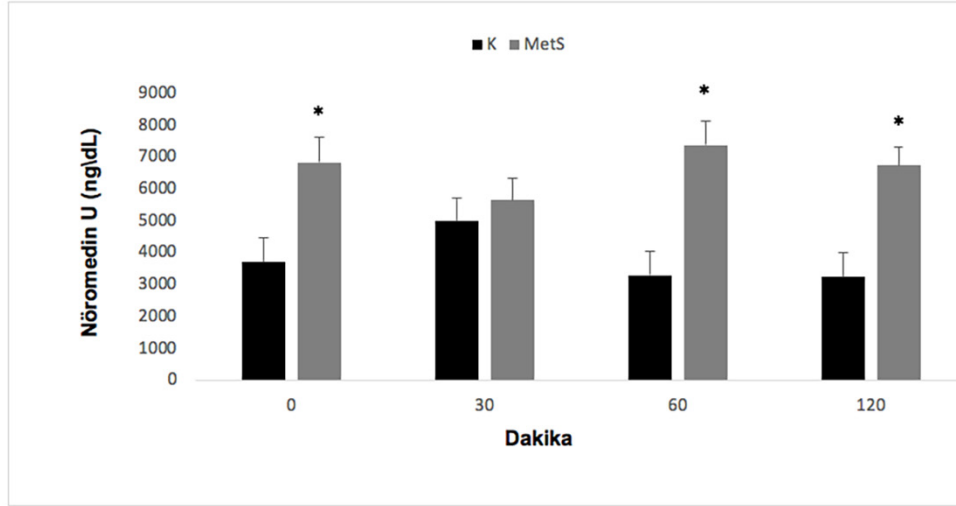
Şekil 9. Kontrol ve MetS gruplarına ait uyarılmış insülin düzeyleri

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



Şekil 10. Kontrol ve MetS gruplarına ait HOMA-IR skorları

$p>0,05$; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



Şekil 11. Kontrol ve MetS gruplarının bazal ve uyarılmış Neuromedin U düzeyleri $p < 0,05$; *: K grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom

Tartışma

Bağırsaklardan salınarak insülin sinyali ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde farklı etkilere sahip hormon veya benzeri proteinlerin etkileri MetS'de iyi bilinen bir konu değildir. Bu çalışmada, ön bağırsaktan salgılandığı ve insülin salınımı üzerine etkilerinin olduğu bildirilen NMU'nun, MetS'li sıçanlarda bazal ve uyarılmış plazma düzeylerinin tespit edilmesi ve MetS parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Bu amaç için 3 aylık sağlıklı sıçanlara yüksek fruktoz diyeti (YFD) 19 hafta boyunca verildi. Hayvanların içme suyuna fruktoz ilavesi ile MetS oluşturma literatürde sıkça yapılan yöntemlerden biridir. Çalışmamızda içme suyuna %20 oranında fruktoz karıştırılarak MetS oluşturma modeli kullanıldı. Fruktoz, metabolizmada bazı sinyalleri bozarak MetS için risk faktörü oluşturur. Daha önce yapılan çalışmalarda YFD'nin sıçanlarda kısa sürede hiperinsülinemi, insülin direnci, yüksek TG seviyesine neden olduğu ve bu sıçanlarda MetS oluşturduğu gözlemlendi [12, 13]. Örneğin Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarında 2 hafta gibi kısa sürede yüksek fruktoz diyeti ile MetS oluştuğu belirlendi [14].

MetS'in varlığına ait farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel öğelerini ise bel çevresi kalınlığı, insülin direnci, kan basıncı yüksekliliği ve dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) oluşturmaktadır [11]. Tanı için ise bu parametrelerden en az 3'nün varlığı

yeterli olarak kabul edilmektedir. Bel çevresi için retroperitoneal yağ miktarını, dislipidemi için plazma TCHOL, TG ve HDL parametrelerini, insülin direncini göstermek için de HOMA-IR skorunu kullanarak modelimizin MetS kriterlerini sağlayıp sağlamadığını göstermeye çalıştık. Tüm parametreler ele alındığında, 19 hafta boyunca %20'lik fruktoz diyeti verilen sıçanlarda etkin bir MetS modelinin oluşmadığı görüldü. MetS tanısının 5 kardinal bulgusundan en az üçünün varlığı, yani dislipidemi, insülin direnci ve bel bölgesindeki yağlanma gösterilemedi. Bu durumda sonuçlarımız MetS yerine YFD ile beslenen sıçanlarda bazal ve OGTT'ye verilen nöromedin yanıtının ne olduğunu göstermiştir diyebiliriz.

YFD'nin lipit metabolizması üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Aşırı fruktoz tüketimi serbest yağ asitlerini, adiponektin seviyelerini artırarak insülin direncine zemin hazırlar [15]. Yapılan bir çalışmada %20 fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda 6 ayın sonunda normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre ağırlık artışının daha fazla olduğu ve obezite geliştiği gözlemlendi [16]. Başka bir deneyde %66'lık fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda, sadece normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre daha yüksek TG seviyesi gözlemlendi [17]. İnsanlarda da birçok çalışma yüksek fruktozlu gıdalar tüketmenin obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet oluşumuyla ilişkili olduğunu gösterdi [18]. Sonuç olarak yüksek fruktozla beslenmenin metabolik bozukluklara sebep olduğu bunun da enerji alımında ve vücut ağırlığındaki değişimlerde etkili olduğu belirlendi [19]. Çalışmamızda %20

fruktoz ile beslenen sıçanlarda bu verilerin aksine herhangi bir ağırlık artışı saptanamadı.

Literatürde fruktoz verilmesiyle dislipidemi gelişimi arasındaki bağlantıyı gösteren pek çok çalışma vardır [20]. Yüksek fruktoz tüketiminin visseral adipositeye, artmış serum TG, TCHOL ve LDL düzeyine, azalmış HDL düzeyine neden olduğu gösterildi [21]. Ayrıca artmış kan basıncı ve insülin direncinin geliştiğini gösteren çalışmalar göz önüne alınırsa fruktoz verilen sıçanlarda etkili bir şekilde MetS geliştirilebileceği söylenebilir [22, 23]. Bizim çalışmamızda plazma TCHOL, TG ve HDL düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve dislipidemi gelişmediği tespit edildi.

Araştırmamızın bu parametreler için sonuçları kullandığımız yöntem ile efektif bir şekilde lipid metabolizmasında bozukluk gelişmediğini gösterdi. Bel çevresindeki yağlanmanın pek çok deneysel obezite modelinde özellikle de monosodyum glutamat ile oluşturulan obezite modelinde arttığı bilinir [24]. Bu yağlanma artışı insülin direnci ile yakın ilişkilidir. Biz de kontrol ve %20 fruktoz verilen deney grubunda retroperitoneal yağ miktarını ölçtük. Deney grubunda retroperitoneal yağ miktarı kontrole göre yüksek miktarda olsa da grupların birbirlerinden istatistiksel olarak farklı anlamlılığa sahip olmadığı yerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı olmadığı saptandı.

MetS'in bir karakteristiği de normoglisemi ve hiperinsülinemidir. Bunun teyidi için açlık kan glikoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. 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 saptandı. OGTT'ye verilen insülin yanıtının yine bu iki grup açısından farklı olmadığı saptandı. OGTT'ye verilen kan glikoz yanıtının, ilginç olarak 60. dakikadan itibaren azalması beklenirken aksine 120. dakikada dahi artış yönünde olduğu görüldü. Bu durum sıçanlara verilen anestezinin etkisinden ortaya çıkmış olabilir. Anesteziklerin kan şekeri regülasyonunu bozduğu ve anestezisi altındaki deney hayvanın yüksek kan glikoz değerlerine sahip olduğu literatürde gösterildi [25]. Açlık kan insülin düzeyindeki kalıbı HOMA-IR skorunda da gözledik. MetS grubu insülin direncinin göstergesi olan yüksek bir HOMA-IR skoruna

sahipken kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

Obezite cerrahisi diğer adıyla metabolik cerrahi temel olarak iki hipotez üzerine temellidir. Bunlar; ön bağırsak (foregut) hipotezi ve arka bağırsak (hindgut) hipotezidir. Arka bağırsak hipotezi, kısmen sindirilmiş besinlerin distal bağırsağa hızlı iletilmesi ile oluşturulan fizyolojik sinyal sonucu olumlu metabolik etkilerin ortaya çıkmasına dayanır [26]. Arka bağırsak hipotezine yönelik yapılan ameliyatların şimdiye kadar bildirilen etkilerinin ince bağırsak kaynaklı enterik hormonlar (inkretinler) nedeniyle ortaya çıktığı vurgulandı. En iyi bilinen inkretinler Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) ve Peptid YY (PYY)'dir [27]. Ön bağırsak hipotezi besinlerin duodenum ve proksimal bağırsaklardan geçişinin hızlandırılması veya tamamen bypass edilmesinin bu bölgelerden salgılanan insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde görev alan faktör/faktörlerin (dekretiler) salınmasının engellenmesi görüşüne dayanır [28]. Yukarıda sıralanan inkretin hormonlar ve çeşitli fizyolojik etkileri literatürde genişçe bir çalışma alanına sahiptir. Dekretin sınıfına giren ve bahsedilen etkilere yol açan hormon veya hormonlar henüz tam olarak tanımlanmamış ise de 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 [29]. Son zamanlarda, NMU'nun bağırsağın proksimal kısmının endokrin hücrelerinde eksprese edildiği ve insan adacıklarından insülin sekresyonunu bir dekretin mekanizması ile bastırıldığı gösterildi [30]. Yine yapılan çalışmalarda NMU'nun izole sıçan adacıklarından ve perfüze sıçan pankreasından insülin salınımını azalttığı gösterildi [31]. Bu çalışmalara zıt olarak hem *invivo* hem de *invitro* NMU'nun glikoz homeostazisi üzerine etkili olmadığı ve bir dekretin olarak işlev görmediği yolunda bulgular da vardır [32]. Araştırmamıza benzer bir çalışmada normal ve NMU knockout hayvanlara glikoz tolerans testi yapıldı ve NMU geni susturulmuş hayvanlarda insülin düzeyi araştırıldı. Beklenenin aksine NMU geni susturulmuş hayvanlarda insülin düzeyi yüksek bulunmamış ve NMU olmadığı halde insülin düzeyinin artmaması nedeniyle NMU'nun dekretin bir hormon olarak görev

yapmadığı sonucuna varılmıştır [33]. NMU'nun glikoz metabolizması üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda plazma NMU düzeyi ölçülmeden, glikoz tolerans testi glikozun doğrudan kana verilmesi ile yapıldı. Glikozun oral yerine doğrudan kana verilmesi dekretin tanımı için doğru bir uygulama yöntemi değildir. Dekretin özelliğine sahip bir hormonun kandaki düzeyinin artması ve fonksiyon göstermesi için besinlerin ağız yoluyla alınması ve proksimal bağırsak ile karşılaşmaları gerekir. Biz çalışmamızda %20 fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda bazal ve OGTT'ye verilen NMU yanıtının kontrol sıçanlarına göre ne olacağını araştırdık. Bazal NMU düzeyi, YFD ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu. Bu yükseklik OGTT'nin 30. dakikasında da yüksek bulunmuş ise de istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı değildi. 60 ve 120. dakikalarda ise NMU plazma düzeyi yine bazaldeki gibi kontrolden anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde bazal düzeydeki NMU artışının YFD ile ilgisini açıklayan bir çalışmaya rastlamadık. Bunun her ne kadar anlamlı olmasa da HOMA-IR skorundaki artma yönündeki eğilimi azaltmaya yönelik kompanse edici bir yanıt olabileceğini düşündük. 30. dakikada kan glikozundaki yükselmeye cevaben azalması kan şekerinin düzenlenmesine yönelik dekretin azalması yanıtı olabileceğini düşündük. 60. ve 120. dakikalarda NMU plazma düzeyinin kontrole göre önemli oranda artması hiperinsülinemiye önlemeye yönelik bir yanıt olarak düşünüldü.

Sonuç olarak bulgularımız, YFD ile etkili bir MetS modelini oluşturamadığımızı göstermiş olsa da, YFD ile beslenmenin sıçanlarda oluşturduğu glikoza cevaben neuromedin U yanıtındaki değişimlerin bundan sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Bu bulgu literatürde ilk olmasından dolayı önem arz etmektedir ve bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

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

2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
3. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-alcoholic fatty pancreatic disease: a review of literature. *Gastroenterol Res* 2016;9:87-91. <https://doi.org/10.14740/gr731w>
4. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2:231-237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
5. Buchwald H, Estok R, Fährbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *AM J Med* 2009;122:248-265. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
6. Wong ND. Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction. *Prev Cardiol* 2005;8:47-54. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2005.4073.x>
7. 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. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(83\)90813-6](https://doi.org/10.1016/0006-291x(83)90813-6)
8. Austin C, Lo G, Nandha KA, Meleagros L, Bloom SR. Cloning and characterization of the Cdna-encoding the human neuromedin U (NMU) precursor: Nmu expression in the human gastrointestinal tract. *J Mol Endocrinol* 1995;14:157-169. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0140157>
9. Hanada R, Nakazato M, Murakami N, et al. A role for neuromedin U in stress response. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:225-228. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5945>
10. Kowalski TJ, Spar BD, Markowitz L, et al. Transgenic overexpression of neuromedin U promotes leanness and hypophagia in mice. *J Endocrinol* 2005;185:151-164. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05948>
11. Alberti KG, Zimmet 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;15:539-553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
12. 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. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(80\)90041-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(80)90041-4)
13. Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. *Metabolism* 1982;31:608-612. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(82\)90100-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(82)90100-7)

14. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insülin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005;2:5. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-5>
15. Alzamendi A, Giovambattista A, Raschia A, et al. Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine* 2009;35:227-232. <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9143-1>
16. 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;97:101-106. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.02.012>
17. Catena C, Cavarape A, Novello M, Giacchetti G, Sechi, LA. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. *Kidney Int* 2003;64:2163-2171. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00313.x>
18. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005;63:133-157. <https://doi.org/10.1301/nr.205.may.133-157>
19. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90:23-46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>
20. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insülin resistance. *Current Opinion in Lipidology* 2008;19:16-24. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f2b24a>
21. 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. <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1203856>
22. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insülin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512-516. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.10.5.512>
23. 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;61:1316-1321. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203521>
24. Nemeroff CB, Lipton MA, Kizer JS. Models of neuroendocrine regulation: use of monosodium glutamate as an investigational tool. *Dev Neurosci* 1978;1:102-109. <https://doi.org/10.1159/00011256>
25. Windeløv JA, Pedersen J. Use of anesthesia dramatically alters the oral glucose tolerance and insülin secretion in C57Bl/6 mice. *Physiol Rep* 2016;4:e12824. <https://doi.org/10.14814/phy2.12814>
26. Rubino F, Gagner M. Weight loss and plazma ghrelin levels. *N Engl J Med* 2002;347:1391-1381. <https://doi.org/10.1056/NEJM200210243471718>
27. Korner J, Bessler M, Cirilo L, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insülin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:359-365. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1076>
28. Cummings DE, Weigle DS, Frayo S, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012908>
29. Domin J, Benito Orfila MA, Nandha KA, Aitken A, Bloom SR. The purification and sequence-analysis of an avian neuromedin-U. *Regul Pept* 1992;41:1-8. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(92\)90508-r](https://doi.org/10.1016/0167-0115(92)90508-r)
30. Alfa RW, Park S, Skelley KR, et al. Suppression of insülin production and secretion by a decretin hormone. *Cell Metab* 2015;21:323-334. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.003>
31. Kaczmarek P, Kaczmarek PI, Malendowicz LK, et al. 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;18:951-955. <https://doi.org/10.3892/ijmm.18.5.951>
32. Kuhre RE, Christiansen CB, Ghiasi SM, et al. Neuromedin U does not act as a decretin in rats. *Cell Metab* 2019;29:719-726. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.10.008>
33. Ensho T, Muruyama K, Qattali AW, et al. Comparasion of glucose tolerance between wild-type and mice and mice with double knockout of neuromedin U and neuromedin S. *J Vet Med Sci* 2 **Destekleyen kurum: Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2018SABE030).**

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından PAU-HADYEK-2018\16 nolu çalışmamız 06\07\2018 tarihinde onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

V.K. ve R.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. M.T.A. ve E.N. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiş/düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini V.K. ve R.A. yapmış/yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü V.K. ve R.A. tarafından yazılmış, M.T.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.