

P Maddesi, Obezite ve Alt Sindirim Sistemi İnflamasyonu

Substance P, Obesity, and Gut Inflammation: Translation

Iordanes KARAGIANNIDES,^a
Charalabos POTHOUKAKIS^a

^aInflammatory Bowel Disease Center,
Division of Digestive Diseases,
David Geffen School of Medicine
at UCLA, Los Angeles, California, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Charalabos POTHOUKAKIS, MD
Inflammatory Bowel Diseases Center,
Division of Digestive Diseases,
675 Charles E. Young Dr, MRL
1240, Los Angeles, CA 90095-7019,
USA
cpothoulakis@mednet.ucla.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 16:47–52
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Obezite ve alt sindirim sistemi inflamasyonu gibi sık görülen patolojik durumların gelişiminde P maddesinin etkileri konusunda yeni veriler sunmak ve bu maddenin inflamatuvar bağırsak hastalığı sırasında artan adipozit ve şiddetlenen inflamatuvar yanıtları arasında potansiyel bir düzenleyici olarak nöropeptid rolünü aydınlatmaktır. **Son bulgular:** Bu çalışmada, obezite ve inflamatuvar bağırsak hastalığının her ikisinde de P maddesinin rolünü kanıtlayan ve intestinal inflamasyonun ilerlemesinde etkileri olabilen yağ dokusuna olası etkileri araştıran veriler sunulmaktadır. Ayrıca, farelerde yağ deposu büyüklüğünü ve toplam ağırlığı belirleyen P maddesinin yağ dokusuna direkt etkileri ile ilgili yeni kanıtlar ve bazı potansiyel mekanizmalar analiz edilerek tartışılmıştır. Dahası, alt sindirim sistemi inflamasyonu sırasında, özellikle P maddesi pozitif innervasyonunda, intestinal duysal innervasyonundaki değişiklikleri tanımlayan veriler ve farelerde obezite tam oluşmadan kolonda yaratılan deneysel inflamasyonun etkilerini gösteren kanıtlar sunulmuştur. Sonuç olarak, P maddesinin obezitenin gelişiminde ve inflamatuvar bağırsak hastalığının olası sonuçlarında bir rolü olduğu düşünülmektedir. **Özet:** Çalışmamızda, P maddesinin yağ dokusunda santral veya periferik genişlemeye yol açarak ve proinflamatuvar bir çevre (obezite olgularında olduğu gibi) yaratarak alt sindirim sistemi inflamasyonunda artışa neden olduğu ileri sürülmüştür. Hastalığın gelişiminde yağ-depo genişleme tipinin rolünün tanımlanabilmesi için inflamatuvar bağırsak hastalığında sarmaşık yağ (creeping fat)'ın etkilerine odaklanacak daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarmaşık yağ (creeping fat), inflamatuvar bağırsak hastalığı, intestinal inflamasyon, obezite, P maddesi

ABSTRACT Purpose of review: The purpose of this review is to present recent data on the effects of substance P on the development of two common pathological conditions, namely obesity and gut inflammation, and elucidate the role of this neuropeptide as a potential regulator between increased adiposity and exacerbated inflammatory responses during inflammatory bowel disease. **Recent findings:** We present data that demonstrate a role for substance P in both obesity and inflammatory bowel disease and investigate potential effects on fat tissue that may influence the progression of intestinal inflammation. More specifically, we discuss new evidence for direct effects of substance P on fat tissue that determine fat depot size and overall weight in mice and analyze some of the potential mechanisms. Furthermore, we present data that describe changes in the intestinal sensory innervation, in particular substance P-positive innervation, during gut inflammation and new direct evidence of the effects of preestablished obesity in the outcome of experimental inflammation of the colon in mice. In the end we propose a link between the role of substance P in the promotion of obesity and the potential consequences on inflammatory bowel disease. **Summary:** We propose that substance P may promote fat tissue expansion either centrally or peripherally and thus create a proinflammatory environment (as is the case with obesity) which may in turn affect the progression (exacerbate) of gut inflammation. Further studies are required on the effects of 'creeping fat' in inflammatory bowel disease in order to decipher the role of this type of fat-depot expansion in the development of the disease.

Key Words: 'creeping fat', inflammatory bowel disease, intestinal inflammation, obesity, substance P

P MADDESİ, ALT SİNDİRİM SİSTEMİ İNFLAMASYONU VE OBEZİTE

Obezite Batı toplumlarında hızla büyük bir salgına dönüşmektedir.^{1,2} Ateroskleroz, hipertansiyon, insülin direnci, vb. (hepsi birlikte “metabolik sendrom” olarak adlandırılmaktadır)³ ve son zamanlarda kanser⁴ ile obezite birlikteliğinin güçlü kanıtları, bu etkilere yol açan mekanizmalara ilgiyi arttırmıştır. Önceki çalışmalarda, yağ hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artışı gibi, adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunun artışıyla karakterize bağışıklık düzensizliğini anımsatan düşük doz inflamasyon ile kronik obezitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁻⁹ Bu gözlemlere dayalı tartışmalarda, obezitenin inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) da dahil olmak üzere inflamasyonun merkezi bir rol oynadığı hastalıkların sonucunu, hatta gelişimini etkileyebileceği ileri sürülmüştür.¹⁰ IBD ifadesi, intestinal inflamasyonun önemli bir bileşeni olan Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi iki patolojik durumu tanımlamak için kullanılmaktadır. Gerçekten de, çeşitli hayvan modellerinde adipokinler olarak adlandırılan yağ kaynaklı bir dizi molekül intestinal inflamasyonun gelişiminde rol oynamaktadır.¹¹⁻¹⁴ İlginçtir, Crohn hastalığında inflamasyon ve histolojik hasarın ölçüsüyle bağırsağı saran sarmaşık yağ (creeping fat) olarak adlandırılan mezenterik kökenli yağ kütlesinin gelişim arasında korelasyon vardır.¹⁵ Obezitede olduğu gibi, Crohn hastalığı-sarmaşık yağ (creeping fat) ilişkisi bağışıklık hücreleri ile yağ depolarının infiltrasyonu ve kısmen adipozitler tarafından salgılanan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artan seviyeleri ile karakterizedir.¹⁶

P maddesi, 11 amino asit peptid ve peptidlerin “tachykinin” ailesinin bir üyesidir.¹⁷

Bu madde G-protein bağlı nörokinin reseptör (NK-R) ailesi ile etkileşime girer, özellikle nörokinin-1 reseptöre (NK-1R) yüksek, NK-2R ve NK-3R'e daha az ölçüde afinitesi vardır. SP-NK-1R etkileşimleri nörojenik inflamasyon,^{18,19} bağırsak motilitesi,²⁰ mukozal geçirgenlik,²¹ epitelyal iyon taşıma ve kolonosit proliferasyonuna^{22,23} aracılık etmektedir. Yağ dokusunda duyuusal innervasyonun

ilk kanıtı olan, yağ depolarında P maddesi saptanması,^{24,25} yanı sıra kapsaisin-uyarılmış duyuusal nöron desensitizasyon sonrası epididimal ve retroperitoneal adipozitin azalması,²⁶ bu nöropeptidin adipozitleri ve olasılıkla yağ depolarındaki diğer hücreleri etkilediğini göstermektedir. Son çalışmalarda, Crohn hastalığını andıran deneysel kolit modelinde, 2,4,6, trinitrobenzene sülfonik asit (TNBS) kullanılarak farelerde mezenterik yağ depolarında anlamlı inflamatuvar değişiklikler ve IBD patogenezinde rol oynayabilecek yağ dokusunda proinflamatuvar yanıtın gelişiminde P maddesinin potansiyel katılımı gösterilmiştir.²⁷ Bu inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sitokin düzeylerinde ve NK-1R transkripsiyonunda artış ile karakterize komşu mezenterik yağ depolarında derin inflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği bağırsak inflamasyonunun ilk kanıtıdır. Bu sonuçlar da, P maddesi, yağ dokusu ve bağırsak inflamasyonu arasında güçlü bağlantıların mevcudiyeti ile ilgili kanıtlar sunmuştur.

P MADDESİ VE BAĞIRSAK İNFLAMASYONU

Hem ince bağırsak hem de kolonda²⁸⁻³¹ farklı hücre türlerinde NK-R'lerin dağılımı, bu reseptörlerin gastrointestinal fonksiyondaki önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu reseptörlerin sayısındaki değişiklikler, ligand stimülasyonuna izleyen proinflamatuvar potansiyeli ile birleştiğinde, dokuda fizyolojik fonksiyonları etkilemesi beklenmektedir. Gerçekten de bağırsak inflamasyonu gelişiminde P maddesi'nin önemli bir rolü olduğunu destekleyen çeşitli kanıtlar vardır.³²⁻³⁴ Straub ve ark.nın³⁵ çalışmasında Crohn hastalarındaki gibi dekstran sülfat sodyum (DSS) ve IL-10-/- hayvan IBD kolit modellerinin kolonlarının tüm katmanlarındaki sempatik sinir liflerinde azalma gözlenmiştir. Buna karşın, aynı hastalarda P madde pozitif sinir lifleri sayısı ile birlikte, kolit modellerinin kolon kriptlerinde sempatik sinir konsantrasyonu itici faktör SEMA3C artmıştır. Aynı çalışmada, irritabl bağırsak sendromu (IBS) olan hastalarda rektosigmoid biyopsilerde sinir liflerinde immünreaktif P madde sayısının artmış olduğu bildirilmiştir.³⁶ Her ne kadar bu hastalıkların gelişiminde P maddesinin kesin rolü henüz belirlenmemişse de,

bu maddenin farklı hücre tiplerinden sitokin ekspresyonunu uyarma yeteneği^{27,37-39} böyle bir rol için mantıklı bir destek sağlamaktadır.

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının patogenezinde P maddesinin rolü ile ilgili olarak diğer olası açıklama, çalışma grubumuzun anjiyogenezde P maddesinin etkilerini gösteren yeni kanıtlarına dayanmaktadır. IBD gelişiminde anjiyogenezin önemi, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanların mukozasında önemli anjiyojenik çalışmalar yapan Danese ve ark.⁴⁰ tarafından bildirilmiştir. Grubumuzda, Koon ve ark.⁴¹ bağırsakta P madde uygulamasına tepki olarak kolonositlerde anjiyojenik faktör Ccn1 ekspresyonunda artış göstererek P maddesi ile anjiyogenez arasında bir bağlantı kurmuşlardır. Aynı çalışmada, Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarına benzer olarak, DSS kolit fare modelinde kolonda Ccn1 yüksek bulunmuştur. Ayrıca DSS, maruz kalan farelerin kolonunda NK-1R sinyal inhibisyonunda Ccn1 seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bütün bu veriler, insan ve hayvan modellerinde kolit sırasında P maddesinin proanjiyojenik bir rol (zaten yerleşmiş proinflamatuar rolüne ek olarak) oynadığını ileri sürmektedir. İlginçtir, anjiyogenez yağ dokusu gelişimi ile yakından ilgilidir ve adipozit-endotel hücre ilişkilerinin yağ dokusu gelişmesi ve sürdürülmesinde rolü olduğu tahmin edilmektedir.^{42,43} İnsan mezenterik preadipozitleri NK-1R²⁷ eksprese ederken, aynı zamanda SP-NK-1R etkileşimleri ile obezite, kolit ve IBD'de yağ depolarında proanjiyojenik faktörlerin salınmalarını uyarmaktadır.

P MADDESİ VE OBEZİTE

Gıda alımı ve enerji dengesi kontrolü çok sayıda hormon, sinyal molekülleri ve diğer hücre içi etkiler ve değişik nöropeptid çeşitleri arasındaki karmaşık etkileşimler aracılığıyla olmaktadır.^{44,45} Obezite ve ilgili patolojiler bu dengedeki bozulma sonucu ortaya çıkmaktadır. P maddesinin gastrik motilite ve sindirimdeki⁴⁶ rolünün yanısıra, duodenum ve jejunumdaki varlığı ve gıda alımı⁴⁴ düzenlenmesinde diğer nöropeptidlere katılımına rağmen, metabolik süreçlerin düzenlenmesi ve obezite gelişimindeki etkisi ile ilgili çok az kanıt vardır. Son çalışmamızda, P maddesinin merkezi

olarak gıda alımını düzenlediği, çevresel düzeyde NK-1R aracılığıyla yağ hücrelerinde ve vücut ağırlığı ile ilişkili metabolik tepkileri gösterilmiştir.^{47**} Yine aynı çalışmada, P maddesinin belirli bir NK-1R antagonisti yoluyla, iştah ve SP-NK-1R etkileşimlerinin kesintiye uğramasında orta derecede etkileri olduğu, bunun da yüksek yağlı diyet ile beslenen fare modellerinde kilo azalmasına neden olduğu ve leptin eksikliği olan, obezitenin ob/ob fare modellerinde diyet ile indüklenen ağırlık kaybına yol açtığı gösterilmiştir.^{47**} Ayrıca, düşük ağırlık bu hayvanların glikoz ve insülin sorunlarına gelişmiş yanıtlara neden olmakta, böylece önemli bir obezite patolojisi olan insülin direncini geri döndürmektedir. Daha önce dikkat çekildiği gibi, bu etkiler P maddesinin yağ dokusu bileşenlerine hem merkezi hem de çevresel aktivitesine bağlı olabilir. Bu çalışmada, diyetle indüklenen obezite modelinin ve onun eş değeri ile beslenen grubun inhibitörü ile yağ deposu büyüklüğü arasındaki farklılık gösterilmiştir. Gerçekten de, P maddesinin yağ dokusunun bileşenleri ile ilgili bu direkt potansiyeli işaret eden etkisi zaten önceki çalışmalarımızda da gösterilmiştir.²⁷

En son verilere göre P maddesi, yağ doku kitlesi üzerindeki yeteneğini hem preadipozitleri çoğaltması hem de apoptozis üzerine etkileri ile göstermektedir (Gross ve ark. AJP, baskıya hazırlanmakta). Bu çalışmada, P madde tedavisi hücre içi bir dizi molekül ve membran reseptörlerini harekete geçirerek preadipozitlerde replikasyonu artırmış ve gözlenen bu artışın hem Akt hem de PKCθ bağımlı olduğu gözlenmiştir. Son olarak, poli (ADP-riboz)-polimeraz (PARP) azalması ve kaspas-7 ayrışması gibi kaspas-3 aktivasyonunda da azalma olasılığı nedeni ile Fas-L'ye yanıt olarak ve P madde uyarılı NK-1R bağımlı apoptozdan preadipozit kurtarılması gösterilmiştir. Belirli depolardan duyuşal nöronun kaldırılmasının yağ dokusunda artışa yol açması, beyaz adipoz dokunun homeostazı için duyuşal innervasyonun önemini bir önceki çalışmadaki sonuçlar ile uyumlu olarak göstermiştir. Bu veriler ile birlikte, P maddesinin yüksek afiniteli NK-1R reseptörü ile yağ dokusu bileşenlerindeki etkisi genel yağ deposunda büyümeye yol açmaktadır, bunun da Crohn hasta-

larında önemli bir fizyolojik değişiklik oluşturduğu gözlenmiştir.

BAĞIRSAK İNFLAMASYONU VE OBEZİTE

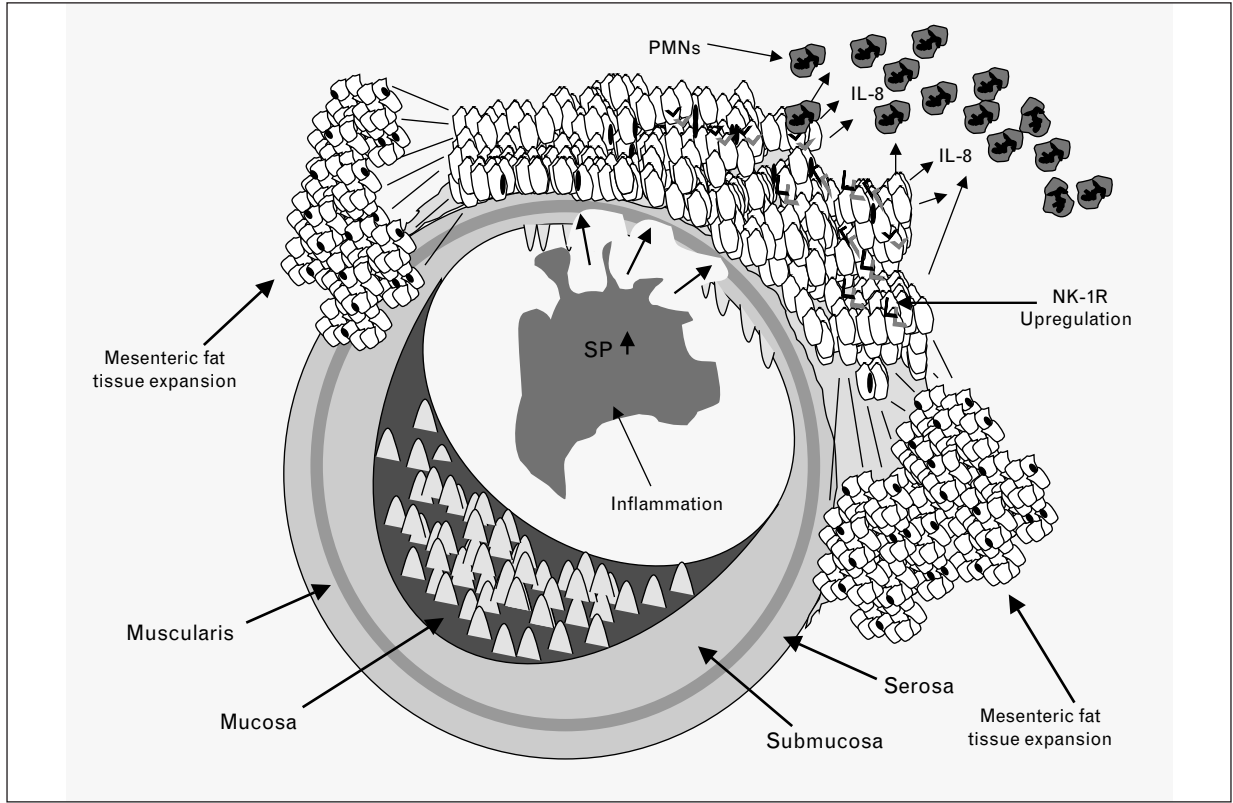
Yağ hücrelerinin birçok inflamatuvar bileşeni üretmek için yeteneği olduğu gibi, yağ dokusunun da inflamatuvar hücreleri seçme yeteneği olduğu daha önce belirtilmişti. Bazı besinlerin yanı sıra, beslenme alışkanlıklarının da IBD'ye yakalanma riski ile ilişkili olabileceğini gösteren yeterli sayıda kanıt vardır. Bunlar obezite ile ilgili iki önemli enerji kaynağı olan yüksek düzeyde şeker ve hayvansal yağ tüketimi^{48,49} gibi beslenme alışkanlıklarıdır. Bağırsak inflamasyonu seyrinde adipozitedeki artışın etkileri için, farelerin deneysel kolit indüksiyonu öncesi yüksek oranda yağ ile beslenmeye maruz kaldıklarında, düzenleyici T-hücreleri ve doğal öldürücü T-hücreleri arasındaki dengeyi bozarak hastalığın sonucunu kötüleştirdiğini gösteren son bir çalışma, belki de en doğrudan deneysel kanıttır.^{50*} Bu modelde, normal diyet alan hayvanlardan izole edilenlerle karşılaştırıldığında, yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda düzenleyici T hücrelerinin sayıları anlamlı derecede azalırken, doğal öldürücü T-hücrelerinin sayısının arttığı, yüksek miktarda TNF- α ve interferon-gama (IFN- γ) üretildiği saptanmıştır. Ayrıca, yüksek yağlı diyet grubunda, düzenleyici T-hücrelerinin adoptif transferi kolitin ve sitokin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Benzer bir paradigma olarak kimyasal ile indüklenen inflamasyonda, araştırmacılar yüksek yağlı diyet alan farelerde caerulein-uyarılmış pankreatit gelişirken, normal diyet alan grupta bu dozlarda inflamatuvar yanıt alınmamıştır.^{51*} Bununla birlikte, adiponektin-eksprese eden adenovirüs enjekte edilmiş hayvanlarda pankreatitte önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. İlginçtir, adiponektin, Crohn hastalarında mezenterik yağ depolarında yüksek,¹⁴ obez bireylerin hipertrofik yağ depolarında düşük⁵² eksprese olan adipositokindir. Bu nedenle belli ki, abdominal yağ kütlesi artışının bağırsak inflamasyonunun şiddetini etkileyebileceği gibi bu tür hastalıkların ilk tetikleyicisi olarak da katkıda bulunabileceği olasıdır.

Ayrıca, IBD hastalarının kendi dolaşımalarında sitokin ve endotoksin (LPS) düzeyleri yükselmiştir

ve bu faktörlerin hastalıkların gelişiminde rol alan inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu için esas olduğu düşünülmektedir. İki ayrı çalışmada, endotokseminin gıda alımı⁵³ yanı sıra farelerde obezite ve insülin direnci⁵⁴ ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmada, yüksek yağ diyetinin alt sindirim sisteminde LPS-pozitif mikrobiota sayısını arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, farelerde LPS tedavisi tıpkı yüksek yağlı diyet gibi, yağ dokusunda, karaciğer büyüklüğünde ve insülin direncinde benzer değişikliklere yol açmaktadır. Bundan dolayı, bu veriler obezite ve yağ dokusu değişikliklerinin genel olarak bağırsak inflamatuvar koşullarının sonucunda önemli faktör oldukları kavramını pekiştirmektedir.

SONUÇ

Bu derlemede açıklanan çalışmalar temeli üzerinden, nöropeptid P maddesinin son yirmi yılda hızla büyüyen iki çok yaygın patolojiyle; yani obezite ve IBD'de, ikna edici kanıtları olan ilişkisi vardır. Bu potansiyel etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak bu koşullarda toplanan kanıtlar P maddesinin farklı hücre tiplerinde proinflamatuvar yanıtları uyarmak suretiyle etki ettiğini göstermektedir. Ek olarak, anjiyogenez ve yağ dokusu büyümesini etkileme yeteneğine yeni potansiyel yollar önerilebilir. Yağ dokusu büyümesi birden çok şekilde gerçekleştirilebilir, özellikle P maddesinin preadipozitlerin replikasyon ve apoptozisinde etkileri ile olabilir. Yağ deposu genişlemesi için preadipozit sayısının artması gereklidir, P maddesinin bu hücrelere doğrudan etkisi gelişme üzerinedir (Şekil 1). P maddesinin yağda büyümeyi etkileyebilecek başka bir yolu da anjiyogenezi artırmaktır, ancak bu çalışmalar henüz yağ dokusunun kapsamında gerçekleştirilmiş değildir. Bundan başka, açıktır ki, artan adipozite ile proinflamatuvar çevre koşullarının varlığı IBD'de esas olduğu gibi inflamatuvar ortamın gelişmesi için elverişli koşullar yaratmaktadır. Bu nedenle, P maddesi, bağırsak inflamasyonunun gelişimini proinflamatuvar yolların aktivasyonu ile hem doğrudan hem de obezite promosyonu dahil, yağ dokusu homeostazını bozarak yağ dokusu üzerine dolaylı olarak etkileyerek gösterebilmektedir.



Bağırsak duvarı imha yoluyla inflamasyon ve proksimal mezenterik yağ depolarına sinyal sırasında bağırsak mukozasında SP düzeylerini artırmak (alternatif yağ hücrelerinin SP duyuşal nöronlar bu depoları innervating yoluyla maruz kalabileceği). Böyle bir pozlama sonra artan preadipocyte çoğalması ve sonraki yağ deposu genişlemesine neden olabilir CD gözlenen (TNBS kolit bizim deneysel modelleri de olduğu gibi). Son olarak, SP bu sırayla diğer proinflamatur sitokinlerin sürümü ile diğer bazı inflamatur hücrelerin istihdamı teşvik potansiyeline sahiptir işe alım nötrofil neden olabilir IL-8 artış ifade indüklenen. CD, Crohn hastalığı, SP, P maddesi; TNBS, 2,4,6, trinitrobenzene sülfonik asit.

ŞEKİL 1: Artan mezenterik adipozite ve intestinal inflamasyon şiddeti ile P maddesi bağlantısı olabilir. Olaylar dizisi üzerinde şematik açıklamalar.

Daha fazla olarak, bu patolojiler öncelikli olarak obezite soruşturma kapsamında olmaya devam ettiği sürece, endokrin sinyallere yağ doku bileşenlerinin yanıtlarındaki değişiklikler, bu hastalıkların altında yatan mekanizmaların araştırılması için yapılan çalışmalar ve gelecekte kanıtlanacak potansiyel tedavi girişimleri merkezi önemde olacaktır. IBD'nin insidansının artmasında ve belirtilerin ilk ortaya çıktığı yaşı giderek düşmesinde, sürekli azalması bu olay için olası neden olarak çevre ve alışılmış faktörler bu hastalığın belirlenmiş ilk noktasıdır. Enerji alımının artması ve daha sonraki aş-

mada obezite (onun patolojik sonuçları ile) gelişimi önemli bir salgın haline gelmektedir. Önemli olarak, P maddesi ve olasılıkla diğer nöropeptidler bu iki koşul arasında ortak olan faktörlerin ve nedenlerinin saptanması ile gelecekte ortaya konacak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yararlı olabilir.

Teşekkür

Bu eser bir Araştırma Bursu Ödülü'den desteklenmiştir 'Crohn ve Kolit Vakfı Amerika, Inc' to I.K. ve grant numarası RO-1 DK60729, RO-1 DK072471, and PO-1 DK 33506 to C.P.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Kâğıtları özellikle ilgi, eleştiri ve yıllık süre içinde yayımlanan olarak vurgulanır olmuştur:

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

Ek referanslar bu konuyla ilgili de Şu bulunabilir

Bu sorunu (s. 90-91) Dünya Edebiyatı bölümü.

1. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404:632–634.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635–643.
3. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005;307:373–375.
4. Giovannucci E, Michaud D. The Role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007; 132:2208–2225.
5. Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, et al. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:347–354.
6. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:535–542.
7. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95:2111–2119.
8. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1023–1033.
9. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796–1808.
10. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:279–284.
11. Sennello JA, Fayad R, Pini M, Gove ME, Fantuzzi G. Transplantation of wildtype white adipose tissue normalizes metabolic, immune and inflammatory alterations in leptin-deficient ob/ob mice. *Cytokine* 2006; 36:261–266.
12. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122:2011–2025.
13. Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J, et al. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 2004; 53:965–972.
14. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54:789–796.
15. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73–81.
16. Schaffler A, Herfarth H. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? *Gut* 2005; 54:742–744.
17. Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *J Biol Chem* 1970; 245:4784–4790.
18. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, et al. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392:390–394.
19. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998;392:394–397.
20. Holzer P, Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part I. Expression, release and motor function. *Pharmacol Ther* 1997; 73:173–217.
21. Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT, et al. CP-96,345, a substance P antagonist, inhibits rat intestinal responses to Clostridium difficile toxin A but not cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:947–951.
22. Castagliuolo I, Valenick L, Liu J, Pothoulakis C. Epidermal growth factor receptor transactivation mediates substance P-induced mitogenic responses in U-373 MG cells. *J Biol Chem* 2000; 275:26545–26550.
23. Riegler M, Castagliuolo I, So PT, et al. Effects of substance P on human colonic mucosa in vitro. *Am J Physiol* 1999; 276:G1473–G1483.
24. Giordano A, Morroni M, Carle F, et al. Sensory nerves affect the recruitment and differentiation of rat periovarian brown adipocytes during cold acclimation. *J Cell Sci* 1998; 111 (Pt 17):2587–2594.
25. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, et al. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001; 2:239–254.
26. Cui J, Himms-Hagen J. Long-term decrease in body fat and in brown adipose tissue in capsaicin-desensitized rats. *Am J Physiol* 1992; 262:R568–R573.
27. Karagiannides I, Kokkotou E, Tansky M, et al. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:5207–5212.
28. Goode T, O'Connell J, Anton P, et al. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory bowel disease: molecular quantitation and localisation. *Gut* 2000; 47:387–396.
29. Mantyh CR, Gates TS, Zimmerman RP, et al. Receptor binding sites for substance P, but not substance K or neuromedin K, are expressed in high concentrations by arterioles, venules, and lymph nodules in surgical specimens obtained from patients with ulcerative colitis and Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:3235–3239.
30. Pothoulakis C, Castagliuolo I, Leeman SE, et al. Substance P receptor expression in intestinal epithelium in clostridium difficile toxin A enteritis in rats. *Am J Physiol* 1998; 275:G68–G75.
31. Renzi D, Pellegrini B, Tonelli F, et al. Substance P (neurokinin-1) and neurokinin A (neurokinin-2) receptor gene and protein expression in the healthy and inflamed human intestine. *Am J Pathol* 2000; 157:1511–1522.
32. Agro A, Stanisz AM. Inhibition of murine intestinal inflammation by antisubstance P antibody. *Reg Immunol* 1993; 5:120–126.
33. Hon Wai Koon CP. Immunomodulatory properties of substance P. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:23–40.
34. Weinstock JV, Blum A, Metwali A, et al. Substance P regulates Th1-type colitis in IL-10 knockout mice. *J Immunol* 2003; 171:3762–3767.
35. Straub RH, Grum F, Strauch U, et al. Anti-inflammatory role of sympathetic nerves in chronic intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57:911–921.
- ** IBD hastalarının yanı sıra kolit hayvan modellerinde kolit sırasında sempatik ve duyuşal innervasyon arasındaki dengenin önemini gösteren analiz. Çalışmada azalmış sempatik pozitif duyuşal innervasyonunun, artmış P maddesi lehine bağırsak IBD hastalarında ve farelerde belirgindir ya DSS ile indüklenen kolit veya genetik duyarlılık (IL-10^{-/-}) kolit gösterir
36. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57:923–929.
- Bu çalışmada IBS hastalarının, bağırsağında P madde-immünoreaktif sinir lifleri artış gösterdi, bu hastalık durumunda nöropeptid olası bir ima düşündürmektedir.
37. Blum AM, Metwali A, Cook G, et al. Substance P modulates antigen-induced, IFN- γ production in murine Schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1993;151:225–233.

38. Castagliuolo I, Keates AC, Qiu B, et al. Increased substance P responses in dorsal root ganglia and intestinal macrophages during *Clostridium difficile* toxin A enteritis in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:4788–4793.
39. Laurenzi MA, Persson MA, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A. The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. *Scand J Immunol* 1990; 31:529–533.
40. Danese S, Sans M, de la Motte C, et al. Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2006; 130:2060–2073.
41. Koon HW, Zhao D, Xu H, et al. Substance P-mediated expression of the proangiogenic factor CCN1 modulates the course of colitis. *Am J Pathol* 2008; 173:400–410.
- Bu çalışmada, bağırsak anjiyogenezinde P madde katılımı olduğu gösterilmiştir. Kolonositler içinde anjiyogenik faktör CCN1'in P maddesi ile regüle edildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda IBD de CCN1 düzeylerinin arttığı ve her iki molekül IBD'de anjiyogenez geliştirilmesinde karıştığı gösterilmiştir.
42. Poissonnet CM, Burdi AR, Bookstein FL. Growth and development of human adipose tissue during early gestation. *Early Hum Dev* 1983; 8:1–11.
43. Aoki S, Toda S, Sakemi T, Sugihara H. Co-culture of endothelial cells and mature adipocytes actively promotes immature preadipocyte development in vitro. *Cell Struct Funct* 2003; 28:55–60.
44. Atkinson TJ. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obes Rev* 2008; 9:108–120.
45. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104:531–543.
46. Nicholl CG, Polak JM, Bloom SR. The hormonal regulation of food intake, digestion, and absorption. *Annu Rev Nutr* 1985; 5:213–239.
47. Karagiannides I, Torres D, Tseng YH, et al. Substance P as a novel antiobesity target. *Gastroenterology* 2008; 134:747–755.
- Farelerde P maddesinin oreksigenik etkisi bildirilmektedir. Ek olarak, P maddesi inhibisyonu ağırlıkta azalmaya yol açar, bu farelerin insülin direnci gibi şişmanlık ile ilgili metabolik bozuklukların yanıtlarında iyileşmeye yol açar.
48. Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Preillness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:754–760.
49. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:154–163.
50. Ma X, Torbenson M, Hamad AR, et al. High-fat diet modulates non-CD1 drestricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2008; 151:130–138.
- Bu çalışmada, araştırmacılar bağırsak iltihabı yoğunluğunu belirlemede obezitenin önemini göstermiştir. Diyet ile indüklenen obeziteyle birlikte kolit DSS modeli kullanma, DSS maruz farelerin kolonunda obezitenin artmasıyla doğal öldürücü T-hücrelerinin sayıları arttığı gösterilmiştir. Bu hücreler hayvan modellerinden izole edildikten sonra yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinleri salgıladıkları görülmüştür.
51. Araki H, Nishihara T, Matsuda M, et al. Adiponectin plays a protective role in caerulein-induced acute pancreatitis in mice fed a high-fat diet. *Gut* 2008; 57:1431–1440.
- Bu çalışma, başka bir inflamatuvar hastalık modeli, caerulein-farelerde indüklenen pankreatit gelişiminde gıda içeriğinin önemi vurgulamaktadır. Ek olarak, inflamatuvar süreçte patolojide yağ dokusunun katılımını gösteren bir adipokin olan adiponektinin süreci tersine çevirdiği vurgulanmaktadır.
52. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79–83.
53. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1219–1223.
54. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:1761–1772.