

# Glikoz-Bağımlı İnsulinotropik Polipeptid ve Obezitedeki Rolü

## Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and its Role in Obesity

Diane H. SONG,<sup>a</sup>  
M. Michael WOLFE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine/ Section of Gastroenterology, Boston University School of Medicine, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
M. Michael WOLFE  
Boston University School of Medicine,  
Boston Medical Center,  
Department of Medicine/ Section of  
Gastroenterology,  
Boston, Massachusetts, USA  
michael.wolfe@bmc.org

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14:46-51. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

### Kısaltmalar

**GIP** glikoz-bağımlı insulinotropik polipeptid  
**GIPR** glikoz-bağımlı insulinotropik polipeptid reseptörü  
**LPL** lipoprotein lipaz

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2007, 14:46-51

**ÖZET Derlemenin amacı:** Obezitenin patogenezinde katkıda bulunan faktörleri anlama konusunda çaba gösterdikçe, insülin ekspresyonunu düzenleme kapasitesine sahip olan gastrointestinal sistem kaynaklı, beslenmeye bağımlı bir bileşenin bu ciddi sağlık probleminde yol açan bir etyolojik neden olarak düşünülmesi gayet mantıklıdır. Bu özelliklere sahip buna benzer bir düzenleyici peptid, glikoz-bağımlı insulinotropik polipeptiddir. Bu peptid, yağ ve glikozun ince barsağın üst kısmına geçişiyle birlikte salgılanmakta ve bu da daha sonra pankreastan insülin salınımını arttırmaktadır. **Son bulgular:** İnsülin salınımını uyarıp obeziteye dolaylı olarak yol açmasının yanı sıra, insülin gibi, etkisi oldukça yüksek bir hormon olan glikoz-bağımlı insulinotropik polipeptid de adiposit homeostazında önemli birçok farklı faktörü doğrudan etkilemektedir. Bu faktörler arasında, yağ depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, Akt ve GLUT-4 gibi moleküler sayılabilir. **Özet:** Bu derleme, glikoz bağımlı insulinotropik polipeptidin direkt ve indirekt olarak obezite gelişimine yol açtığı çeşitli mekanizmalar arasında bir bağlantı kurmayı amaçlamaktadır. Bu peptidin rolünün anlaşılması, obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesinde yeni yöntemlerin ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Adipoz doku, Akt, GIP, insülin, obezite

**ABSTRACT Purpose of review:** As we strive to improve our understanding of the factors that contribute to the pathogenesis of obesity, it is certainly logical to speculate that a nutrition-dependent component emanating from the gastrointestinal tract, which has the capacity to regulate insulin expression, could represent an etiologic factor in this serious health issue. One such regulatory peptide that possesses these properties is glucose-dependent insulinotropic polypeptide. Release of this peptide is stimulated by the ingestion of glucose and fat from the upper portion of the small intestine, which in turn enhances the release of insulin from the pancreas. **Recent findings:** In addition to its indirect effects in inducing obesity through the stimulation of insulin, a potent efficiency hormone, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, like insulin, also directly modulates a variety of factors that are important in adipocyte homeostasis. Such factors include lipoprotein lipase, Akt, and GLUT-4, all of which promote the storage of fat. **Summary:** In this review, various mechanisms by which glucose-dependent insulinotropic polypeptide may serve as a link that indirectly and directly contributes to the development of obesity will be discussed. Understanding the peptide's role will potentially help provide novel ways to prevent and treat obesity.

**Key Words:** Adipose tissue, Akt, GIP, insulin, obesity

**Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:109--116**

**B**u derleme, bir verimlilik hormonu olarak gastrik inhibitör polipeptidi ve onun obezite patogenezindeki potansiyel rolünü tarif etmeyi amaçlamaktadır. İlk defa domuz barsağından izole edilen bir gastrointestinal düzenleyici peptid olan gastrik inhibitör polipeptid, başlangıçta köpeklerdeki

asit inhibitör etkileri baz alınarak isimlendirilmiştir.<sup>1</sup> Ancak 1973'te peptidin başka bir biyolojik etkinliğinin daha olduğu ve insulin sekresyonunu da uyara bildiği bulunmuştur.<sup>2</sup> Günümüzde, insülinotropik etkisi gastrik inhibitör polipeptidin temel fizyolojik fonksiyonu olarak kabul edilmektedir ve buna uygun olarak orijinal kısaltmayı koruyacak şekilde, glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) şeklinde yeniden isimlendirilmiştir.

### GLİKOZ-BAĞIMLI İNSULİNOTROPİK POLİPEPTİDİN SALGILANMA VE İNKRETİN FONKSİYONU

GIP, duodenum ve jejunumda K-hücrelerinde sentezlenen ve glikoz ya da yağ alınımına yanıt olarak salınan, 42 amino asitten oluşan bir asit peptid hormondur. GIP sekresyonu diyet lipid içeriğindeki değişikliklere de hassastır. Yüksek yağ içerikli bir diyetin insanlarda plazma GIP düzeylerini arttırırken düşük yağ içerikli diyetin tam tersi bir etkinin ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>3,4</sup> Önceki çalışmalar ayrıca yüksek yağ içerikli bir diyeti takiben oral glikoz verilmesinin plazma GIP düzeylerinde daha da fazla bir artışa yol açtığını göstermiştir.<sup>3</sup> Postprandial salgılanmasının hemen sonrasında, GIP pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insulin salınımını indüklemekte, böylece enteroinsüler aksın bir medyatörü olarak görev yapmaktadır. Evrim sırasında, insulin biyosentez yerinin intestinal lümendeki mikroplardan ve diğer zararlı ajanlardan korunma sağlayacak bir lokasyon olan pankreasa doğru yer değiştirdiği speküle edilmiştir. Bu nedenle, enteroinsüler aks terimi,<sup>5</sup> barsak ve endokrin barsak arasındaki uzaysal düzenleyici etkiyi tanımlamak ve gastrointestinal yoldaki peptidlerin endokrin pankreastan insulin salınımını uyurabileceğini belirtmek amacıyla ortaya atılmıştır.<sup>6</sup> Bu kimyasal haberciler inkretinler olarak adlandırılmıştır ve beraberce postprandial insulin salınımının yaklaşık %50-70'ini uyaran GIP ve glukagon benzeri peptid-1'i (GLP-1) kapsamaktadır.<sup>7</sup>

### GLİKOZ-BAĞIMLI İNSULİNOTROPİK POLİPEPTİDİN MODİFİKASYONLARI

Gastrointestinal yoldaki enteroendokrin K-hücre-

lerinden salındıktan hemen sonra, GIP (Y<sup>1</sup>AEGT-FISDY SIAMDKIHQQ DFNWLLAQK GKKNDWKHNI TQ<sup>42</sup>) dipeptil peptidaz-IV (DPP-IV) tarafından hızlı bir şekilde regüle edilmekte ve yıkılmaktadır.<sup>8</sup> DPP-IV enzimi peptidin amino terminalindeki Xaa-Pro ve Xaa-Ala dipeptidlerini etkin bir şekilde hedef almakta ve kesmekte, sonuçta biyolojik olarak inaktif GIP'i (GIP 3-42) oluşturmakta ve muhtemelen bir reseptör antagonistine dönüştürmektedir.<sup>9</sup> Bu kesim işlemi nedeniyle insan plazma GIP'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 5-7 dakika olmaktadır.<sup>10</sup> Laboratuvarımızda GIP'in amino terminalinin delesyonu ile oluşturulan bir peptidin de (GIP 7-30NH<sub>2</sub>, ANTGIP) GIP-spesifik antagonist özelliklere sahip olduğu daha önce gösterilmişti.<sup>11</sup> ANTGIP, vücutta sentezlenen GIP'in bağlanmasını kompetitif olarak inhibe etmekte ancak GLP-1'in reseptörüne bağlanmasına bir etkisi olmamaktadır. Dahası, sıçanlarda ANTGIP'in GIP ile intraperitoneal yoldan birlikte uygulanmaları, konsantrasyona bağımlı olarak insulin salınımını önemli derecede azaltmaktadır.<sup>11</sup> ANTGIP tedavisi insulin salımında %54'lük bir azalmaya yol açmasının yanı sıra, glikoz içeren bir yemekten 20 dakika sonrasında plazma glikozu düzeylerinde %15'lik bir azalmaya da neden olmaktadır.<sup>12</sup> Buna karşılık, domuz GIP'inden 12 kalıntının kesilmesine karşın (GIP 1-30), elde edilen peptid doğal peptid ile karşılaştırıldığında agonist insülinotropik aktivitesini korumaya devam etmektedir.<sup>13</sup> Tüm bu gözlemler GIP'in amino terminal bölümünün peptidin insülinotropik aktivitesinden esas sorumlu bölge olduğunu göstermektedir.

### GLİKOZ-BAĞIMLI İNSULİNOTROPİK POLİPEPTİDİN SİNYALLEŞMESİ VE PANKREATİK $\beta$ HÜCRELERDEKİ RESEPTÖRÜ

İnsülinotropik özelliklerinin yanı sıra, GIP bir intraselüler olaylar zincirini tetikleyen reseptörüne bağlanarak farklı diğer fizyolojik olaylara da yol açmaktadır. GIP reseptörü (GIPR), G-proteinle birleştirilmiş reseptörlerin sekretin/vazoaktif intestinal polipeptid ailesine ait olan 7 transmembran bölgesi bir reseptördür.<sup>14</sup> Pankreas, kalp, kemik, beyin, mide, enterositler ve adipositler de dahil ol-

mak üzere birçok dokuda GIPR ekspresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>14-17</sup> GIP'in GIPR'ne bağlanması farklı dokular arasında değişik fonksiyonel hücresel olayları aktiflemektedir. Örneğin, GIP'in pankreatik adacık  $\beta$  hücrelerinde hem proliferasyonu, hem de apoptozu modüle ettiği açıklanmıştır.<sup>18,19</sup> GIP'in ayrıca iki farklı ikincil haberciler sınıfını, özellikle de cAMP<sup>20</sup> ve kalsiyumu<sup>21</sup> direkt ya da indirekt olarak uyararak etkilerini ortaya koydukları daha önce de gösterilmiştir. GIPR'nün uyarılmasının cAMP yoluyla ekstraselüler-düzenlemeli kinazların 1/2 (ERK 1/2) aktivasyonu ile eşleştiği de daha önce bildirilmiştir.<sup>22</sup> Dahası GIP, cAMP kaynaklı kaspaz 3 inhibisyonu ve p38 MAPK regulasyonu yoluyla  $\beta$  hücrelerinin canlı kalmasını da kontrol etmektedir.<sup>19</sup> GIP ayrıca PI3K/PKB yolunu aktive etmekte ve adacık  $\beta$  hücrelerinde bax promoter aktivitesini de azaltmaktadır.<sup>23</sup> Bu nedenle, GIP'in pankreastan insülin salınımını uyarmasının yanı sıra  $\beta$  hücre canlı kalımını kontrol eden birçok haberleşme yolunu etkilediği de düşünülebilir.

### GLİKOZ-BAĞIMLI İNSULİNOTROPİK POLİPEPTİDİN OBEZİTE PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Obezite insidansı artmaya devam ettikçe, bu epidemiyeye katkıda bulunan faktörlere çok daha fazla dikkat çekilmeye başlanması hiç de sürpriz değildir. Problemi perspektif içine almak için, dünya üzerinde yaklaşık 1.1 milyar erişkinin aşırı kilolu ya da obez olduklarını<sup>24</sup> ve Birleşik Devletlerde yaşayan erişkin popülasyonunun %61'den fazlasının bu iki kategoriden birisinde yer aldığını belirtmemiz gerekir.<sup>25</sup> Hiçbir eyaletten obezite prevalansı oranlarının %20'yi aşmadığının bildirildiği 1991 yılıyla karşılaştırıldığında, 2004 yılında 42 eyalet %20 ya da daha fazla prevalans oranları bildirmişlerdir.<sup>26</sup> Estetik etkilerinin yanı sıra diabetes mellitus, hipertansiyon, pulmoner disfonksiyon (restriktif akciğer hastalığı ve uyku apnesi de dahil olmak üzere), vasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik vasküler komplikasyonlar da dahil olmak üzere), safra kesesi taşları ve biliyer hastalıklar, gastroözofajeal reflü hastalığı, osteoartrit, sırt ağrısı ve hatta bazı kanser tipleri

ri için bilinen bir risk faktörü olması nedeniyle obezitenin insan sağlığı üzerine önemli etkileri bulunmaktadır.<sup>27-33,34,35</sup> Obeziteyle ilişkili olan, bir çoğu ciddi olabilecek farklı komplikasyonlar sebebiyle, bu şaşırtıcı istatistikler tüm dünyanın dikkatini çekmeyi başarmış ve obezitenin patogenezi belirlemeyi ve potansiyel tedavi formlarını geliştirmeyi amaçlayan klinik ve temel biyomedikal araştırmaların performansına oldukça hız kazandırmıştır.

Adipoz doku vücuttaki en geniş enerji depolama organı olarak kabul edilmektedir ve enerji başlıca triaçilgliserol formunda depolanmaktadır. Depolanan triaçilgliseroller gliserol ve serbest yağ asitleri bileşenlerine yıkıldığı zaman adipositlerden salınmakta ve diğer organlara bir enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere mobilize edilmektedir. Dolaşımdaki triaçilgliserollerin birçoğu ya barsaktan şilomikron formunda ya da karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein formunda salınmaktadır. Bu nedenle, gastrointestinal yolun ve özellikle de gastrointestinal düzenleyici peptidlerin beslenmeyle ilişkili hastalıkların araştırılması için ideal bir başlangıç noktası olarak kabul edilmesi oldukça mantıklıdır zira gastrointestinal yol bütün besinlerin işlendiği ve emildiği kanalı temsil etmektedir. Dahası, birçok gastrointestinal düzenleyici peptidin önemli metabolik özelliklere sahip oldukları ve bu nedenle obezitenin ve obeziteyle ilişkili hastalıkların patogenezi etyolojik bir rol oynadıkları bilinmektedir.

Besin alımına yanıt olarak özellikle GIP ekspresyonunda hem pretranslasyonel, hem de posttranslasyonel düzeylerde artışlar olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup> Besin ihtiyacı GIP biyosentezi ve sekresyonunu azaltırken, özellikle diyetle alınan yağ oranındaki artışlar GIP mRNA düzeylerini ve plazma GIP seviyelerini arttırmaktadır.<sup>37</sup> Beş obez çocukta 3-7 aylık diyet sonrasında bazal ve postprandial GIP salınımı ölçüldüğünde, GIP salınımının diyet kısıtlaması öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında önemli derecede azaldığı gösterilmiştir.<sup>38</sup> Dahası, postprandial GIP sekresyonunun obez deneklerde, akran sağlıklı deneklere göre arttığı da gösterilmiştir.<sup>39</sup> (Lep)ob/ (Lep)ob fare olarak gösterilen obezite için oluşturulmuş hayvan modelleri

rinde de, farelerin yüksek yağ içerikli bir diyetle kronik olarak beslenmesinin plazma GIP konsantrasyonlarında artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, yağ içeriği yüksek diyetler bu farelerde K-hücresi hiperplazisini uyarmıştır.<sup>40</sup> Bu nedenle, genel olarak GIP düzeyleri ile alınan besinin yağ içeriğinin birbirleriyle yakından bağlantılı olduğu çok açıktır.

GIP'in yağ homeostazında önemli rol oynadığı ve obezite patogeneziindeki temel faktörlerden biri olduğuna dair önemli deneysel bulgular elde edilmeye devam etmektedir. GIP'in temelde kalp kası, iskelet kası ve adipoz dokunun parenkimal hücrelerinden sentezlenen bir enzim olan lipoprotein lipaz (LPL) salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Spesifik olarak adipoz doku kökenli LPL, şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein triaçilgliserolünün hidrolizi, dolayısıyla da adipositlerin alması ve depolaması için yağ asidi yaratılması yoluyla postprandial dolaşıma geçen triaçilgliserollerin klirensinde anahtar bir düzenleyici rol oynamaktadır. Murphy ve ark.<sup>41</sup> daha önce lipid içeriğinin artırıldığı bir seri yemek sonrasında, in vivo şartlarda LPL ile plazma GIP düzeyleri arasında paralel artışlar olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanı sıra, GIP varlığında inkübe edildikleri zaman, kültür ortamındaki preadipositlerden ve hücrelerden LPL salınımı önemli derecede artmıştır.<sup>42</sup> Bu nedenle GIP'in, yemek içeriği ve boyutu ile artan postprandial LPL aktivitesi ve dolaşımdaki lipoprotein homeostazının modülasyonu arasında bağlantı kuran temel hormonal sinyal bağlantısı görevi yaptığı düşüncesi akla gelmektedir.

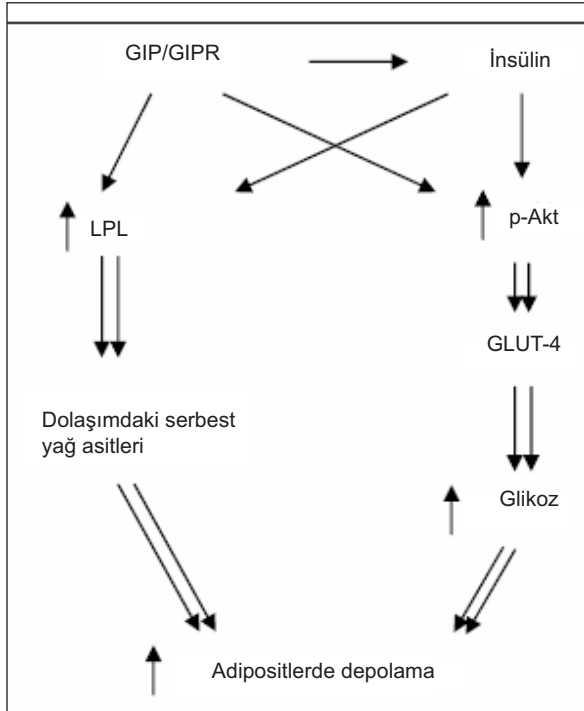
İlginç bir şekilde, önceki çalışmalar GIP'in adipositlerde insulin hassasiyetini etkileyebileceğini de düşündürmektedir. Sıçan yağ dokusu eksplantlarında (in vitro yaşatılan doku), insulin ve GIP'in birlikte inkübasyonunun LPL aktivitesini, her iki hormonun tek başlarına arttırdıklarından çok daha fazla arttırdığı gözlemlenmiştir ve bu durum GIP ve insulinin etkilerinin additif olduğuna işaret etmektedir.<sup>43</sup> GIP ile inkübasyonun rat (sıçan) adipositlerinde yalnızca insulin reseptör afinitesini arttırmakla kalmayıp hücrel insulin sensitivitesini de arttırdığı saptanmıştır.<sup>44</sup> 14 karbonlu glikozun yıkılabilir lipitlere dönüştürülmesinin yanı

sıra, insulin uyarımlı glikoz alımı da GIP varlığında artmaktaydı.<sup>45</sup> Dahası, GIP'in insulin ile birlikte inkübasyonu, tek başına insulin etkisiyle karşılaştırıldığında sıçan epididim yağ pedlerinde yağ asitlerinin adipoz dokuya yerleştirilmesini çok daha önemli derecede fazla iyileştirmişti.<sup>46</sup> Bu sonuçlar aşırı aktif enteroinsular aksın obeziteye katkıda bulunan hücrel işlemlere yol açtığını göstermektedir.

İnsulinin uyarıcı etkilerinin yanı sıra, lipogenezi kontrol eden hücrel olaylarda GIP'in de direkt etkileri olduğu anlaşılmaktadır. GIP'in glikozun yıkılabilir lipitlere yerleştirilmesini kontrol ettiği bildirilmiştir.<sup>45</sup> Bunun yanı sıra, 14 karbonlu asetatin sabunlaşabilir yağa enkorporasyonu ile ölçüldüğü üzere, GIP'in sıçan yağ dokusu eksplantlarında yağ asidi sentezini uyardığı da gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bu nedenle GIP bağımsız olarak postprandial glikoz alımını arttırma fonksiyonunu yerine getirebilir ve dahası glikozdan yağ asidi sentezini arttırabilir. Tüm bu çalışmalar GIP'in obezite ve diğer nutrisyonel (beslenmeye bağlı) hastalıkların gelişimine katkıda bulunan faktörlerin düzenlenmesinde önemli ve etkin bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

GIP'in fizyolojik özelliklerini tanımlamak ve onun obezite patogeneziine olan katkısını kesin olarak ortaya koymak için, bu konu laboratuvarımızda geçtiğimiz birkaç yıl boyunca oldukça yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Daha önceden, GIP ekspresyonu için önemli olan transkripsiyon faktörlerini tanımlamış,<sup>48,49</sup> GIPR genini klonlamış ve karakterize etmiştik.<sup>50</sup> Ayrıca laboratuvarımızda sıçanlarda glikozun oral yoldan verilmesinin GIP ekspresyonunu uyardığını da belirlemiş<sup>36,51,52</sup> ve sıçan adipositlerinde fonksiyonel GIPR'nin varlığını göstermiştik.<sup>17</sup> Dahası, GIP'in intestinal glikoz emilimini arttırdığı da açıklanmıştır ve bu durum besinin etkinliğini arttırmasının yanı sıra obezitenin gelişimine de katkıda bulunmaktadır.<sup>12</sup> Çok daha yakın bir zamanda, perfüze sıçan adipositlerinde GIP'in insulinomimetik özelliklere sahip olduğunu bildirdik.<sup>53</sup> Spesifik olarak, GIP serbest yağ asitlerinin yeniden esterleşmesini arttırmış ve isoproterenolün lipolitik yanıtını %43 güçlendirmiştir. Bu özellikler insuliniklere in vitro koşullarda

benzerlik taşıyordu ve bu durum GIP'in sıçan adipositlerinde insülin benzeri lipojenik etkilere sahip olduğunu düşündürmekteydi.<sup>53</sup> GIP'in insülin-mimetik etkiler sergileyerek lipogeneze nasıl katkıda bulunduğunu daha detaylı incelemek üzere, insülinle ilişkili birçok sinyal bileşeni analiz edilmiştir. Biz de yakın zamanda, GIP'in insülin gibi Akt'yi aktive ettiğini ve adipositlerde bu ara bileşen yoluyla sinyalleştiğini gözlemledik. Akt'nin GIP tarafından modüle edildiğine dair başka bir destek de, yağ hücrelerinde GLUT-4'ün membranda birikmesi ve artmış glikoz alımı, Akt hedeflerinin düşüşe yönelmesidir. Bu gözlemlerin tümü GIP'in direkt ve indirekt olarak, insülin salınımını artırıp, obeziteye katkıda bulunan sinyal faktörlerini uyaran ikili mekanizmalar yaratarak bir verimlilik hormonu halinde görev yaptığı kavramıyla uyumludur (Şekil 1).



**ŞEKİL 1:** Glikoz bağımlı insülinotropik polipeptid ve onun yağ hücrelerindeki reseptörleriyle sinyalleşmesi.

Glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptid'in (GIP) reseptörüne (GIPR) bağlanması lipoprotein lipaz (LPL) salınımında, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde ve adipositlerde depolamada artışa yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, GIP/GIPR ayrıca fosforile formunu artırarak Akt aktivasyonunu da indüklemektedir ve daha sonra da GLUT-4 aracılığıyla glikoz alımını arttırmaktadır. Temel fonksiyonu olarak, GIP ayrıca insülin salınımını da uyarılmaktadır. İnsülinin de bağımsız olarak bu yolları etkilemesi nedeniyle, GIP ve insülin adipositlerde besin depolanmasının daha etkili olabilmesi için ikili bir etki göstermektedir.

## KNOCKOUT (YOKSUN) FARELERDEN ELDE EDİLEN YENİ BİLGİLER

Miyawaki ve ark. tarafından yakın bir zamanda gerçekleştirilen çalışma<sup>54</sup> GIP/GIPR sinyalleşmesinin bozulmasının obeziteyi engellediğini göstermiştir. Belirgin bir şekilde, yüksek yağ içerikli bir diyetle beslendiği zaman, GIPR-yoksun fareler normal ağırlıklarını korurken yabani-tip hayvanların kiloları %35 artmıştır. Dahası, GIPR<sup>-/-</sup> farelerle karşılaştırıldığında GIPR<sup>+/+</sup> farelerde subkütan ve visceral yağ kütlesinin yanı sıra epididimal yağ pedlerinden izole edilen adipositlerin büyüklüklerinin de önemli derecede arttığı görülmüştür.<sup>54</sup> GIPR<sup>-/-</sup> fareler ayrıca çok daha düşük bir respiratuvar bölüme sahipti ve tercih edilen enerji substratı olarak yağları kullanmaktaydı.<sup>54</sup> Aynı araştırmacı grubu GIPR-yoksun farelerde glikoza bağımlı insülin sekresyonunun geciktiğini de bildirmişlerdir.<sup>55</sup> Dahası, çift homozigot GIPR<sup>-/-</sup>, Lep (ob)/Lep(ob) fareler çok daha az kilo alımı ve Lep(ob)/Lep(ob) farelerden çok daha az adipositeye sahip olurlar [54], çift homozigot GIPR<sup>-/-</sup>, IRS-1<sup>-/-</sup> fareler GIPR<sup>+/+</sup>, IRS-1<sup>-/-</sup> farelerle karşılaştırıldığında azalmış adipozite, daha yüksek yağ oksidasyonu ve düzelmiş insülin direnci sergilemişlerdir.<sup>56</sup> Tüm bu gözlemler, GIP'in aşırı beslenmenin indüklediği obezitede anahtar bir faktör olduğuna dair neredeyse kesin delilleri oluşturmaktadır.

## GASTRİK BYPASS MODELİNDEN ELDE EDİLEN YENİ BİLGİLER

Daha önce de belirtildiği gibi, GIP üst ince barsakta, özellikle de duodenumda üretilmekte ve salgılanmaktadır. Morbid obezitesi bulunan kişilerde ağırlığın normale doğru azaltılması ve kilo kaybının idamesi için faydalı olduğunun gösterildiği bir girişim gastrik bypass cerrahisidir. Spesifik olarak, midenin büyük bir kısmını ve duodenum ile jejunumun bazı kısımlarını bypass geçen Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) cerrahisi halen bu tarz girişimler için altın standart olarak kabul edilmektedir. Clements ve ark.<sup>57</sup> RYGB ameliyatının yapıldığı hastaların yalnızca kilo kaybetmediklerini, ayrıca bu hastaların glikoz toleranslarının da önemli derecede düzeldiğini bildirmişlerdir. Dahası, bu araştırmacılar açlık GIP,

insulin ve C-peptid plazma konsantrasyonlarının cerrahi müdahaleyi takiben düzenli bir şekilde azaldığını da rapor etmişlerdir. Gianetta ve ark. da<sup>58</sup> midenin üçte ikisinin yanı sıra, ince barsağın büyük bir kısmının da bypass geçildiği postbilio-pankreatik bypass ameliyatı yapılan obez hastalarda GIP seviyelerinin azaldığını daha önce bildirmişlerdir. Bu iki gözlem de GIP sentez ve salgılama bölgelerinin cerrahi yöntemlerle bypass geçilmesinin kilo kaybına faydalı olacağını bir kez daha kanıtlamaktadır.

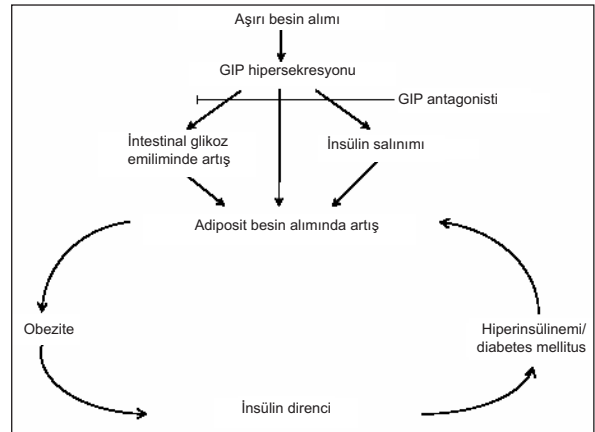
## OBEZİTENİN TEDAVİSİNE YÖNELİK POTANSİYEL BİR HEDEF OLARAK GLİKOZ-BAĞIMLI İNSULİNOTROPİK POLİPEPTİDİN İNHİBİSYONU

GIP/GIPR sinyalleşmesinin inhibe edilmesinin obezite tedavisinde yararlı olabileceğini düşünmek oldukça mantıklıdır. Bu laboratuvarında gerçekleştirdiğimiz çalışmaların da gösterdiği gibi, postprandial insulin salınımını azaltan ve üst ince barsaktan glikoz alımını inhibe eden spesifik GIPR antagonizimiz (ANTGIP)<sup>11,12</sup> ayrıca GIP'in adipositler üzerindeki lipojenik etkilerini de azaltmaktadır.<sup>53••</sup> Spesifik olarak, ANTGIP, GIP'in uyarılmış adiposit metabolizması üzerindeki antilipolitik etkisini tamamen tersine çevirmiştir.<sup>53••</sup> Gault ve ark.<sup>59</sup> ayrıca pozisyon 3'te bir prolin eklentisi olan (Pro3) GIP'in de antagonist etkilere sahip olduğunu ve GIP'in insulin salımı üzerindeki etkisini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Dahası, aynı grup Lep (ob)/Lep (ob) farelere günlük olarak (Pro3) GIP enjeksiyonu yapılmasıyla, obeziteyle sıklıkla ilişkili olan adacık hipertrofisi ve  $\beta$ -hücre hiperplazisi gibi bulguların kısmen düzeltebildiğini de gözlemlemiştir.<sup>60•</sup>

## TARTIŞMA

Tüm bu çalışmalar, inkretin olarak temel rolünün yanı sıra, GIP/GIPR sinyalleşmesinin obezite pato-

genesinde önemli bir etyolojik faktör halinde rol oynayabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Yüksek yağ ve yüksek glikoz içeren yiyeceklerle aşırı beslenme, ince barsakta aşırı GIP sentez ve sekresyonuna yol açmakta ve yalnızca insulin salgısını arttırmakla kalmayıp hem insulin hem de GIP tarafından adiposit besin alınımını arttırarak obeziteye neden olmaktadır. Sonuçta insulin direnci gelişmekte ve bunu takiben hiperinsulinemi ve daha sonra da tip 2 diabetes mellitus ve bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (Şekil 2). GIP tarafından düzenlenen yolların detaylı bir şekilde anlaşılması bu kısır döngüyü kırmamıza yardımcı olacak ve obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik yeni metotların geliştirilmesini sağlayacaktır.



**ŞEKİL 2:** Bir Glikoz-bağımlı İnsülinotropik polipeptid hipersekresyon modeli. Aşırı beslenme K hücrelerinden glikoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) hipersekresyonuna yol açtığı zaman insülin salımı artmaktadır. Hem GIP, hem de insülin birbirlerinden bağımsız olarak gelecekte kullanılmaya yönelik depolama amacıyla adipositlere besin alınımını arttırırlar. Aşırı besin depolaması obeziteye, insülin direncine ve sonuç olarak hiperinsülinemiye ve diabetes mellitusa yol açmaktadır. Güçlü bir verimlilik hormonu olarak görev yapan insülin daha da fazla depolamaya yol açarak bir kısır döngü oluşmasına neden olmaktadır. Geçmiş çalışmalara dayanarak biz de bir GIP antagonistinin bu kısır döngünün yukarı akışını inhibe ederek döngüyü kırabileceğimiz konusunda terapötik olarak faydalı olabileceğini öne sürmekteyiz. [54] nolu literatürden izinle adapte edilmiştir.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar
- özel ilgi uyandıran
  - \*\* önemli ve ilgi uyandıran
- şeklinde işaretlenmiştir.
1. Brown JC, Pederson RA, Jorpes E, Mutt V. Preparation of highly active enterogastrone. *Can J Physiol Pharmacol* 1969; 47:113-114.
  2. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:826-828.
  3. Morgan LM, Hampton SM, Tredger JA, et al. Modifications of gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion in man by a high-fat diet. *Br J Nutr* 1988;59:373-380.
  4. Morgan LM, Tredger JA, Hampton SM, et al. The effect of dietary modification and hyperglycaemia on gastric emptying and gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion. *Br J Nutr* 1988; 60:29-37.
  5. Unger RH, Eisentraut AM. Enteroinsular axis. *Arch Intern Med* 1969;123:261-266.
  6. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 41:20-21.
  7. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46:1954-1962.
  8. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993;214:829-835.
  9. Gault VA, Parker JC, Harriott P, et al. Evidence that the major degradation product of glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP(3-42), is a GIP receptor antagonist in vivo. *J Endocrinol* 2002; 175:525-533.
  10. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3575-3581.
  11. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, et al. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98:2440-2445.
  12. Tseng CC, Zhang XY, Wolfe MM. Effect of GIP and GLP-1 antagonists on insulin release in the rat. *Am J Physiol* 1999; 276 (6 Pt 1):E1049-E1054.
  13. Volz A, Goke R, Lankat-Buttgereit B, et al. Molecular cloning, functional expression, and signal transduction of the GIP-receptor cloned from a human insulinoma. *FEBS Lett* 1995; 373:23-29.
  14. Usdin TB, Mezey E, Button DC, et al. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 1993; 133:2861-2870.
  15. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology* 2000; 141:1228-1235.
  16. Nyberg J, Anderson MF, Meister B, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci* 2005; 25:1816-1825.
  17. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139:4004-4007.
  18. Trumper A, Trumper K, Horsch D. Mechanisms of mitogenic and antiapoptotic signaling by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in beta(INS-1)- cells. *J Endocrinol* 2002; 174:233-246.
  19. Ehses JA, Casilla VR, Doty T, et al. 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; 144:4433-4445; Epub 2003 Jun 19.
  20. Siegel EG, Creutzfeldt W. Stimulation of insulin release in isolated rat islets by GIP in physiological concentrations and its relation to islet cyclic AMP content. *Diabetologia* 1985; 28:857-861.
  21. Lu M, Wheeler MB, Leng XH, Boyd AE 3rd. The role of the free cytosolic calcium level in beta-cell signal transduction by gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide I (7-37). *Endocrinology* 1993; 132:94-100.
  22. Ehses JA, Pelech SL, Pederson RA, McIntosh CH. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide activates the Raf-Mek1/2-ERK1/2 module via a cyclic AMP/ cAMP-dependent protein kinase/Rap1-mediated path-way. *J Biol Chem* 2002; 277:37088-37097; Epub 2002 Jul 22.
  23. Kim SJ, Winter K, Nian C, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem* 2005; 280:22297-22307; Epub 2005 Apr 6.
  24. WHO. Obesity and overweight. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. World Health Organization; 2006. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. [Accessed 31 July 2006]
  25. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:39-47.
  26. CDC. Overweight and obesity: defining overweight and obesity. Center for Disease Control and Prevention; 2006. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/defining.htm>. [Accessed 31 July 2006]
  27. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardio-vascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:968-976.
  28. Kramer H. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151:1-18.
  29. Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG* 2006; 113:1160-1166.
  30. Freedland SJ, Aronson WJ. Examining the relationship between obesity and prostate cancer. *Rev Urol* 2004; 6:73-81.
  31. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician* 2006; 73:2187-2194.
  32. El-Serag HB. Obesity and disease of the esophagus and colon. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:63-82.
  33. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23:6365-6378.
  34. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331:166-174.
  - \*\* Bu genel bakış obezite epidemisinin önemli bir sağlık sorunu olarak günümüzdeki durumunu özetlemektedir.
  35. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, et al. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev* 2006; 7:239-250.
  36. Tseng CC, Jarboe LA, Wolfe MM. Regulation of glucose-dependent insulinotropic peptide gene expression by a glucose meal. *Am J Physiol* 1994;266 (5 Pt 1):G887-G891.
  37. Higashimoto Y, Opara EC, Liddle RA. Dietary regulation of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) gene expression in rat small intestine. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1995; 110:207-214.

38. Deschamps I, Heptner W, Desjeux JF, et al. Effects of diet on insulin and gastric inhibitory polypeptide levels in obese children. *Pediatr Res* 1980; 14 (4 Pt 1):300-303.
39. Roust LR, Stesin M, Go VL, et al. Role of gastric inhibitory polypeptide in postprandial hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1988; 254 (6 Pt 1):E767-E774.
40. Bailey CJ, Flatt PR, Kwasowski P, et al. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide and K cell hyperplasia in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice fed high fat and high carbohydrate cafeteria diets. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112:224-229.
41. Murphy MC, Isherwood SG, Sethi S, et al. Postprandial lipid and hormone responses to meals of varying fat contents: modulatory role of lipoprotein lipase? *Eur J Clin Nutr* 1995; 49:578-588.
42. Eckel RH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes* 1979; 28:1141-1142.
43. Knapper JM, Puddicombe SM, Morgan LM, Fletcher JM. Investigations into the actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagonlike peptide-1(7-36)amide on lipoprotein lipase activity in explants of rat adipose tissue. *J Nutr* 1995; 125:183-188.
44. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1985; 249 (6 Pt 1):E603-E607.
45. Hauner H, Glatting G, Kaminska D, Pfeiffer EF. Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. *Ann Nutr Metab* 1988; 32 (5-6):282-288.
46. Beck B, Max JP. Gastric inhibitory polypeptide enhancement of the insulin effect on fatty acid incorporation into adipose tissue in the rat. *Regul Pept* 1983; 7:3-8.
47. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the enteropancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol* 1991; 130:267-272.
48. Jepeal LI, Boylan MO, Wolfe MM. Cell-specific expression of the glucosedependent insulinotropic polypeptide gene functions through a GATA and an ISL-1 motif in a mouse neuroendocrine tumor cell line. *Regul Pept* 2003; 113 (1-3):139-147.
49. Jepeal LI, Fujitani Y, Boylan MO, et al. Cell-specific expression of glucosedependent-insulinotropic polypeptide is regulated by the transcription factor PDX-1. *Endocrinology* 2005; 146:383-391.
50. Boylan MO, Jepeal LI, Wolfe MM. Structure of the rat glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor gene. *Peptides* 1999; 20:219-228.
51. Boylan MO, Jepeal LI, Jarboe LA, Wolfe MM. Cell-specific expression of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide gene in a mouse neuroendocrine tumor cell line. *J Biol Chem* 1997; 272:17438-17443.
52. Wolfe MM, Zhao KB, Glazier KD, et al. Regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide release by protein in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279:G561-G566.
53. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide modulates adipocyte lipolysis and reesterification. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:1124-1131.
- \*\* Bu makale GIP ve spesifik bir antagoninin (ANTGIP) adiposit lipolizindeki rolünü açıklamaktadır. Veriler GIP inhibisyonunun obezitenin tedavisinde yararlı olabileceği hipotezini daha da güçlendirmektedir.
54. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8:738-742.
55. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:14843-14847.
56. Zhou H, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. Gastric inhibitory polypeptide modulates adiposity and fat oxidation under diminished insulin action. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:937-942.
57. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 2004; 70:1-4.
58. Gianetta E, Bloom SR, Sarson DL, et al. Behavior of plasma insulin and GIP in obese patients subjected to biliopancreatic bypass. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980; 56:1922-1928.
59. Gault VA, O'Harte FP, Harriott P, et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia* 2003; 46:222-230.
60. Gault VA, Irwin N, Green BD, et al. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3)GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes* 2005; 54:2436-2446.
- \*\* Bu çalışma bir GIP antagonininin obezite ve diyabet ile ilişkili problemler olan glikoz toleransı ve insulin direncinin tedavisinde yararlı olabileceğini ortaya koyan diğer bir çalışmadır.