

## ENDOKANNABİNOİDLER VE OBEZİTE

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL\*  
Editörden

### ÖZET

*Kannabis, kenevir (Cannabis sativa) adlı bir bitkidir ve dünyanın birçok bölgesinde 4500 yıldan beri yetiştirilmektedir. Etkin ögesi alkaloidlerden delta-9 tetrahidrocannabinol, marijuna ve haşhaş gibi bağımlılık yapar ve insanlar tarafından rahatlamak için kullanılmaktadır. Endokannabinoid sistem enerji dengesi, besin alımı, glikoz ve lipid metabolizmasının merkez ve periferde fizyolojik regülasyonuna katkı sağlar. Kannabinoidler bu etkiyi beynin değişik bölgeleri, adipoz doku, vasküler endotelium ve sempatik sinir uçlarında yer alan kannabinoid-1 (CB-1) ve lenfoid doku ve periferik makrofajlarda bulunan CB-2 reseptörleriyle gerçekleştirir. CB-1 'in aktivasyonu lipojenik enzim lipoprotein lipaz aktivitesini artırmakta, adiponektin üretimini azaltmaktadır. Genetik olarak obez deney hayvanlarında endokannabinoid sistem aşırı derecede aktiftir. Rimonabant adı verilen bileşik, CB-1 aktivitesini durdurarak besin alımını ve dolayısıyla obezite riskini azaltmaktadır. Rimonabant uygulamasına ilişkin bazı araştırmalardan iyi sonuçlar alınması üzerine daha geniş klinik araştırmalar halen devam etmektedir.*

**Anahtar Sözcükler:** *Endokannabinoid sistem, obezite, rimonabant.*

### ABSTRACT

#### **Endocannabinoids and Obesity**

*Cannabis, Hemp (Cannabis sativa) has been cultivated in many parts of the world for over 4500 years. The alkaloid D-9-tetrahydrocannabinol content of this plant has an abused action like marijuano and hashish and has been used as a recreational drug. Endocannabinoid system contributes to physiologic regulation of energy*

*balance, food intake, glucose and lipid metabolism in central and periphery. Cannabinoids exert their action through the specific receptors cannabinoid-1 (CB-1) and (CB-2). CB-1 receptors are primarily distributed to the various parts of brain, adipose tissue, vascular endothelium and sympathetic nerve terminals. CB-2 receptors are located in lymphoid tissue and peripheral macrophages. Activation of the CB-1 increases activity of lipogenic enzyme lipoprotein lipase and decreases production of adiponectin. Genetically endocannabinoid system of the obese experimental animals is very active. When CB-1 activation is blocked by compound named rimonabant decreases food intake and causes risk of obesity. Although some findings from studies with administration of rimonabant indicate good results, large clinical studies are still going on.*

**Key Words:** *Endocannabinoid system, obesity, rimonabant.*

### GİRİŞ

#### **Endokannabinoid sistem**

*Kannabis, kenevir (Cannabis sativa) adlı bir bitkidir ve dünyanın birçok bölgesinde 4500 yıldan beri yetiştirilmektedir. Bu bitki yağı ve lifi için yetiştirilir ve aynı zamanda marijuna ve haşhaş gibi bağımlılık yapan rahatlatıcı olarak kullanılmaktadır. Kannabisin etkin ögesi bir alkaloid olan delta-9 tetrahidrokannabinol (THC) dir. Bitki bunun yanında 60'dan çok kannabinoidleri içerir. Bunların bazıları THC etkinliğini değiştirir. Yapay elde edilen THC (dronabiol), kemoterapi sonucu oluşan bulantı-kusmanın ve bağımsızlık yetersizliği, virüs enfeksiyonu ile ilintili anoreksinin tedavisi için kullanılır. Kaşekside ağırlık artırıcı olarak kullanılmıştır (1).*

## Kannabinoid reseptörler ve ligandları

Endokannabinoid sistem, enerji dengesi, besin alımı, glikoz ve lipid metabolizmasının merkezi ve periferde fizyolojik regülasyonuna katkı sağlar. Kannabinoidler bu etkiyi kannabinoid-1 (CB-1) ve kannabinoid-2 (CB-2) adı verilen iki tip reseptörleriyle etkileşerek gerçekleştirir. CB-1 birinci derecede beyin değişik bölgelerinde, ikinci derecede adipoz dokuda, miyokardiyumda, vasküler endoteliumda, sempatik sinir uçlarında bulunur. CB-2 birinci derecede lenfoid dokuda ve periferi makrofajlarında yer alır. Her iki reseptör trans membran G-proteinleri olarak etkinlik gösterirler. Üçüncü bir CB-3 reseptörü ileri sürülmesine karşın henüz yeterince anlaşılmamıştır (2).

Kannabinoid reseptörlerinin en az iki endojen ligandlara eğilimleri vardır. Bunlar, küçük lipid moleküller araşidoniletanolamid (anandamid) ve 2-araşidonosilgliserol (2-AG)'dür. Normal koşullarda endokannabinoid sistem aktif değildir. Gereksinme üzerine lokal olarak hızlı bir şekilde aktif hale gelir. Endokannabinoidler membran fosfolipidlerinden (anandamid-AEA) ya da trigliseritlerden (2-araşidonilgliserol-2-AG) izole edilebilir. Yağ asidi amid hidrolaz enziminin (FAAH) etkisiyle hücre içinde parçalanmasıyla etkinliği kaybolur (3).

## Endokannabinoid sistemin besin alımı ve ağırlık artışına etkisi

Obeziteye ilişkin genetik hayvan modellerinde beyin endokannabinoid düzeyi CB-1, aşağı doğru regüle olmaktadır. CB-1 geni yetersiz deney hayvanlarında ince yapıdadırlar ve diyetin oluşturduğu obeziteye karşı dirençlidirler. Benzer şekilde deney hayvanlarına CB-1 'i bloke eden ajan verildiğinde besin alımı ve beden ağırlığı azalmıştır. Bunun mekanizmasına ilişkin çalışmada deney hayvanı adipozu izolesinde CB-1 aktivasyonu, lipojenik enzim lipoprotein lipaz aktivitesini artırmıştır. Buna ek olarak CB-1 'in bloke edilmesi adipoz dokuda adiponektin gen ekspresyonunu artırmıştır. Obez hayvanlarda yağ hücrelerinde CB-1 reseptörlerin uyarılması lipogenesisi artırmakta ve adiponektin üretimini azaltmaktadır.

Endokannabinoid sistem, genetik olarak obez hayvanlarda aşırı şekilde aktif durumdadır ve bu hayvanlar, besin alımına karşı aşırı şekilde isteklidirler. Bu etkileriyle endokannabinoid sistem; enerji dengesi, besin alımı, glikoz ve lipid metabolizmasının merkezi sinir sistemi ve periferde fizyolojik regülasyonuna katkı sağlamaktadır (4).

## Kannabinoid sistem fizyolojisi

*Kardiyovasküler etkisi:* İnsanda kannabinoid uygulaması vazodilasyon ve taşikardiyle birlikte sistemik kan basıncını etkilemiştir. Endokannabinoidler vazodilasyon etkiyi beyindeki yumuşak kaslar üzerine CB-1 reseptörünü aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu bileşikler aynı zamanda endoteliumda nitrik oksit sentezini artırarak da vazodilasyon etki göstermektedir. Vazodilasyon etkinin bazılarının CB-1 reseptör sisteminden bağımsız olabileceği ileri sürülmüştür (5).

Endokannabinoid sistemin, karaciğer hastalığında, hipertansiyonda ve diğer bozukluklarda vasküler tonusun regülasyonu ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. İlerlemiş siroz hastalığında endokannabinoidler CB-1 reseptörü ile etkileşim sonucu vazodilatör durumu başlatmaktadır. Hipertansif deney hayvanlarında kardiyak ve vasküler endotel CB-1 sistem aktif durumdadır ve bu hayvanlar normallere göre anandamide karşı vazodepresör/hipotansif yanıt vermektedirler (5). CB-1 reseptör engellendiğinde anandamin hipertansif hayvanlarda vazodepresör etkisinin ortadan kalktığı görülmüştür. Normal hayvanlarda böyle bir durumun olmaması CB-1 sisteminin normal koşullarda etkin olmadığını işaretlemektedir.

Son çalışmalar endokannabinoid sistemin şok durumlarında da rol oynadığını göstermektedir. Deneysel iç kanamada, miyokard enfarktüsünde ya da zehirlenmede makrofajlar ve dolaşımdaki plateletlerin anandamidi artırarak hipotansiyon ve şoka neden olduğu gözlenmiştir (6).

*Metabolik etkiler:* Araştırma verileri, endokannabinoid sistemin metabolizma ve beden bileşimi-

nin regülasyonunda beyinde oreksijenik etkiyi ve periferi de lipojenesizi artırarak merkezi rol oynadığını işaretlemektedir. CB-1 reseptörün aktivas-yonunun hipotalamusta engellenmesiyle besin alımı azalmaktadır. Adipoz dokuda engellenme durumunda; karın bölgesi yağı azalmakta, adiponektin ve HDL düzeyleri yükselmekte, trigliseridler, küçük LDL, C-reaktif protein düzeyleri ile insülin direnci azalmaktadır (7).

Besin alımı ve beden bileşiminin denetimi, adipoz doku, mezolimbik sistem, hipotalamus ve sindirim sistemi arasındaki bir seri kompleks etkileşimin sonucu gerçekleşir. Beden ağırlığının azalmasıyla sindirim aygıtında ghrelin hormonunun salınımı artarak açlık ya da yeme isteği oluşur. Yağ dokusunun artmasıyla leptin salınımı artar ve besin alımı azalır. Ancak obez bireylerde leptin direnci oluşur. Adipoz dokudan salgılanan adiponektin yağ asitlerinin oksidasyonunu uyarır ve beden ağırlığını azaltır. Obez bireylerde adiponektin düzeyi düşüktür (8).

Endokannabinoid sistem reseptörleri ve ligandları besin alımının denetiminde rolü olan tüm dokularda bulunmaktadır. Leptin uygulamasıyla hipotalamustaki endokannabinoidlerin düzeyi azalmaktadır. Deney hayvanlarında açlık durumunda CB-1 reseptör uyarıcıları aşırı yemeye, CB-1 reseptör engelleyicileri ise yeme isteğinin durmasına neden olmaktadır. CB-1 reseptörü körletilmiş deney hayvanları az yem tüketmekte ve ince tiptedirler. Bu hayvanlar yüksek yağlı, şişmanlatıcı diyet verilse bile normal hayvanlara göre ince kalmaktadırlar. Bu hayvanların plazma insülin düzeyleri düşük ve leptine karşı duyarlılıkları yüksektir. Karaciğerde, endokannabinoidler CB-1 reseptör aktivasyonu ile lipojenik gen ekspresyonunu başlatmakta ve yağ asitlerinin sentezini uyarmaktadır (8).

**İlaç bağımlılığı etkisi:** Beynin yüksek düzeyde CB-1 reseptörü bulunan bölgesinin ilaç bağımlılığı davranışıyla ilintili olduğu bildirilmiştir. Endokannabinoid sistem nikotin bağımlılığı ile de ilintilidir. CB-1- reseptörü alınmış deney hayvanlarında nikotine bağımlılık ortadan kalkmıştır. Ayrıca CB-1 reseptör engelleyici ajan kullanıldı-

ğında nikotin isteğinde önemli azalma olmuştur (9).

### Endokannabinoid sistem engelleyicileri

Rimonabant adı verilen bileşiğin düşük düzeyde uygulanmasının CB-1 reseptörünün aktivitesini azalttığı 1994 de gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda rimonabantın obezite ve kardiyometabolik risk faktörlerinin iyileştirilmesindeki etkisi konusunda araştırmalara başlanmıştır. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda rimonabantla tedavi sonucu besin alımı ve vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür. Buna ek olarak glikolitik enzimlerde ve inflammatör proteinlerde azalma görülmektedir. Bu etkilerin genetik olarak CB-1 reseptörü yok edilmiş hayvanlarda görülmemesi, rimonabantın etkisinin CB-1 reseptör engelleyici olmasından ileri geldiği sonucuna varılmıştır (10).

Rimonabantla insan üzerinde de araştırmalar yapılmıştır. Çift-kör, plasebo kontrollü araştırmalarla obez bireylerde rimonabantın ağırlık kaybına etkisi incelenmiştir. Bu konuda yapılan üç araştırmanın sonuçları yayınlamış, 3 araştırma kongrelerde sunulmuş, 3 araştırma da devam etmektedir. Araştırmaların sonuçları şöyle özetlenebilir: Obez ve kardiyovasküler risk faktörü bulunan bireylerden rimonabantla tedavi görenlerin plasebo alanlara göre vücut ağırlıkları ve bel çevresi ölçümünde önemli düşüşler gözlenmiştir. Bu tedaviyle kardiyometabolik risk faktörlerinde de iyileşmeler olmuştur. Bunlar arasında Tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolde, lipid profilinde iyileşme ve metabolik sendrom sıklığında azalma sayılabilir (1).

Devam etmekte olan STRADIVARIUS araştırmasında obez, kardiyovasküler risk faktörleri bulunan ve koroner anjiyografide %20-50 stenoz bulunan bireyler günlük 20 mg, ya da 5 mg rimonabantla tedavi edilmiş ve sonuç plaseboyla karşılaştırılmıştır. Bu araştırma devam etmektedir (11).

Rimonabantın endokannabinoid sistemle ilintili nöropsikiyatrik, kalp ve damar hastalıkları ve sigara

ra alışkanlığı gibi durumların iyileştirilmesine yönelik etkileri konularındaki araştırmalar da sürdürülmektedir.

### Rimonabantla tedavinin yan etkileri

İlk gözlemler rimonabantın iyi tolere edilebildiğini göstermiştir. En sık görülen yan etki hafif bulantıdır. Korku ve depresyon gibi psikiyatrik yan etkiler incelendiğinde ilaç alanlarla plasebo alanlar arasında önemli fark olmadığı bildirilmiştir. Bir yıllık uygulama sırasında 20mg/gün rimonabant alan grubun %1'i, plasebo alanların ise %0.3'ü depresyon nedeniyle araştırmayı bırakmıştır. Yan etkinin az bildirilmesine karşın rimonabantın kullanımının uzun süreli güvenilirliğinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (1).

### KAYNAKLAR

- Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: A cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Card* 2006; 47:1919.
- Fride E, Foox A, Rosenberg E, et al. Milk intake and survival in newborn cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Eur J Pharmacology* 2003; 46:27.
- Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of endocannabinoid inactivation. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:7.
- Despres J-P, Golay A, Sjostrom L. Effect of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England J Med* 2005; 353:2121.
- Batkai S, Pacher P, Osei-Hyviama D, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation* 2004; 110:1996.
- Wagner JA, Hu K, Baversachs J, et al. Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 2048.
- Cota D, Marsicdao G, Tschop M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112:423.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, et al. The endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115:1298.
- Balerio GN, Aso E, Berrendero F, et al. Tetrahydrocannabinoid decreases somatic and motivational manifestations of nicotine withdrawal in mice. *Eur J Neurosci* 2004; 20:2737.
- Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance *FASEB J* 2005; 19:1567.
- STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant- the lutrvascular ultrasound study. <http://www.clinicaltrials.gov/et/qui/show/NCT00124332?order=2>. 2005.