

BESİN ALIMINI ETKİLEYEN HORMONAL VE GENETİK FAKTÖRLER : ŞİŞMANLIK İLİNTİSİ

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Önceki yıllarda, besin alımının bedende depolanan enerji miktarıyla ilintili olduğu, daha sonraları sindirim aygıtından salgılanan peptid türündeki kolesistokinin, bombesin, gastrin salgılayan peptid ve glukagon gibi hormonların oluşturdukları tokluk sinyalleri ile besin alımının denetiminde etkili oldukları açıklanmıştır. Leptinin tanınmasıyla besin alımının denetiminde yağ dokusunda üretilen bazı peptidlerin de rol aldığı, bu peptidlerle ilgili gen mutasyonları üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu yazı bu araştırmaların kısa bir özetini içermektedir.

Anahtar sözcükler: Besin alımı, iştah, hormonal sinyaller, gen mutasyonları, leptin, adiponektin, insulin, ghrelin, resistin peptid yy 3-36

ABSTRACT

Hormonal and Genetic Factors Affecting Food Intake: Relation to Obesity

In the early years, it was postulated that food intake is linked to the amount of stored energy in the body. Following years, several peptides such as cholecystokinin, bombesin, gastrin-releasing peptide and glucagon produced from the gastrointestinal tract were identified as satiety signaling. After recognition of leptin, many studies were carried on various other peptides produced from adipose tissue and digestive tract are also act as food intake regulators. Furthermore, studies focused on gene mutations resulting defect in these peptides.

Key words: Food intake, appetite, hormonal signaling, gene mutations, leptin, adiponektin, insulin, ghrelin, resistin, peptid yy3-36.

GİRİŞ

Son yıllarda şişmanlık prevalansı hızla artmakta ve insanın yaşam kalitesini düşüren sağlık sorunlarının birincil nedeni olarak kabul edilmektedir. Şişmanlığın neden olduğu sağlık sorunlarının başlıcaları; kalp-damar hastalıkları, diyabet, astım, artrit, kanser, üreme komplikasyonları, uyku ve psikolojik bozuklardır. Şişmanlığın, dünyada her yıl yaklaşık 300.000 kişinin ölümüyle doğrudan ilintili olduğu hesaplanmıştır. Şişmanlık, enerji alımı ve harcama arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Teknolojinin gelişmesiyle insanın beden gücüyle yaptığı işlerin makineler tarafından yapılıyor olması sonucu fiziksel aktivite için enerji harcaması azalmasına karşın, besinlerle enerji alımının sınırlandırılmasında sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bunun başlıca nedeni enerjisi yoğun, kolay ulaşılabilir besinlerin üretiminin artması ve insanın yeme- içmeyi sosyal yaşamının bir parçası durumuna getirmesidir. Bunun yanında bazı genetik ve hormonal faktörler de insanın yeme davranışında etkinlik göstermektedir. Son yıllarda bu alana yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu yazıda besin alımının dolayısıyla beden ağırlığının denetiminde hormonal ve genetik faktörlerin etkisi konusunda yapılan bazı çalışmalar özetlenmektedir.

Besin alımının denetiminde etkili hormonlar

Önceki yıllarda, besin alımının, depolanan enerji miktarıyla, başka bir deyişle, bedendeki yağ kitlesiyle ilintili olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda sindirim sisteminden salgılanan peptid türündeki kolesistokinin, bombesin, gastrin-salgılayıcı peptid, nöromedin B ve glukagon gibi hormonların doyumluk sinyalleri oluştur-

dukları, dolayısıyla bunların etkisiyle besin alımının denetlendiği bildirilmiştir. Leptinin tanınmasıyla besin alımının denetiminde yağ dokusuyla beyin arasındaki iletişim ve buna aracılık eden moleküller üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Leptin: Obez genin kodladığı, 146 amino asitten oluşan glikozlaşmış bir protein olan leptin çoğunlukla yağ dokusu tarafından üretilir. Bunun yanında düşük miktarlarda hipotalamusta, hipofizde, plasentada, iskelet kasında, mide ve meme dokusunda da bulunmaktadır. Leptinin temel işlevi enerji dengesi ve doyumluk sinyalinin oluşmasıyla ilintilidir. Dolaşımdaki leptin düzeyi yağ kitlesinin artışına paralel olarak yükselir ve hipotalamusta yağ dokusunda yeterli enerji depolandığına ilişkin bilgiyi ulaştırarak iştahın baskılanmasına ve enerji harcamasının artmasına neden olur (1).

Aşırı yemek yiyerek kontrol grubuna göre 4 kat daha çok ağırlık kazanan farelerde ob gendeki mutasyon sonucu işlevsel leptinin üretilmediği, dışardan leptin verildiğinde aşırı yemenin durduğu ve ağırlık kazanımının azaldığı gösterilmiştir. Benzer gen mutasyonuna bağlı işlevsel leptin yetersizliği insanlarda da gözlenmiş ve dışardan leptin verilerek yeme davranışında ve şişmanlıkta düzelmeye gösterilmiştir (2,3) Bunun yanında serum leptin düzeyi normal olan şişman bireylere leptin verilmesi ağırlık kaybı sağlamamıştır. Bu durum, insulin direncinde olduğu gibi leptin direncinin olabileceğini düşündürmüştür. Leptin direncinin mekanizmasının, leptinin beyine taşınmasında ve/ ya da hipotalamusta leptin sinyalinin zayıflığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (4).

Bilindiği gibi kısa sürede zayıflama uzun dönemde kalıcı olmamakta, birey hızla tekrar ağırlık kazanmaktadır. Bunda, zayıflamayla yağ kitlesinin azalmasına paralel olarak serum leptin düzeyinin düşmesinin rolü olabileceği, zayıflama öncesi leptin düzeyini koruyacak şekilde dışardan leptin verilerek tekrar ağırlık kazanımının önlenebileceği bildirilmiştir(5).

İnsulin: İnsulin ve leptin yağlanma sürecinde ortak özelliklere sahiptirler. İnsulin yağ dokusundan değil, pankreasın β - hücrelerince üretilmesine karşın, dolaşımdaki insulin düzeyi yağ dokusunun miktarıyla paralellik göstermektedir. Leptine benzer şekilde insulin de kan-beyin engelini geçerek hipotalomusta özel reseptörlerle bağlanmaktadır. Leptinde olduğu gibi insulin de özel sinirlerle etkileşim sonucu doyumluk sinyali oluşturarak besin alımını azaltmaktadır. Leptinin aksine, yenen yemeğe yanıt olarak pankreastan insulin salınımı uyarılmakta, dolaşımda artan insulin leptin salınımını uyarılmaktadır. Sonuçta insanların çoğundaki şişmanlığın, yüksek insulin ve leptin düzeyleriyle ilintili olduğu ve bunun da insulin ve leptin direncinden kaynaklandığı belirtilmiştir (4).

Adiponektin : Adiponektin 244 amino asitten oluşan bir peptiddir ve beyaz yağ dokusu tarafından üretilir. Adiponektin insulin-duyarlılığını artırıcı hormon olarak etkinlik gösterir. Şişmanlarda ve tip 2 diyabetlilerde kan adiponektin konsantrasyonu düşüktür. Deney hayvanlarında plazma adiponektin düzeyinin düşüklüğünün insülin direnci ve tip 2 diyabetin gelişmesiyle paralellik gösterdiği, dışardan adiponektin verilmesiyle kaslarda glikoz alımı ve yağ oksidasyonunun arttığı, karaciğerde glikoz üretiminin azaldığı ve insulin direncinde iyileşmeye gözlenmiştir (5). İnsanlarda plazma adiponektin düzeyi ile beden ağırlığı, yağ kitlesi ve insulin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Resistin: Adipoz doku özel salgılayıcı faktör olarak da bilinen resistin 114 amino asit içeren bir peptiddir ve adipoz dokuda üretilir. Antidiyabetik ilaç kullanılan deney hayvanlarında resistin salınımının azaldığı, genetik yapısı değiştirilerek ve diyetle şişman duruma getirilmiş olanlarda ise arttığı bildirilmiştir. Şişman deney hayvanlarına resistin karşıtı antikor verildiğinde kan şeker düzeyi ve insülin etkinliğinde iyileşmeye gözlenirken, dışardan resistin verilmesi glikoz toleransı ve insulin etkinliğini olumsuz etkilemiştir(6). Ancak insan üzerinde yapılan çalış-

malarda dolaşımdaki resistin düzeyi ile insülin direnci arasında ilinti saptanamamıştır.

Ghrelın: Mide mukozasından salgılanan 28 amino asit içeren bir peptiddir. Ghrelın, leptin karşıtı etkinlik gösterir, besin alımını uyarır, karbonhidrat kullanımını hızlandırırken yağ kullanımını azaltır, gastrik motilite ve asit salınımını artırır. Dolaşımdaki ghrelın düzeyi her yemek öncesi yükselir besin alındıktan sonra ise hemen eski düzeyine düşer. İnsanlarda enerji alımı arttığında ve şişmanlıkta plazma ghrelın düzeyi düşmekte, açlıkta ve anoreksi nervozada ise yükselmektedir (7). Ghrelın salınımını engelleyecek ya da ghrelın karşıtı bileşik geliştirilerek iştahın ve besin alımının kontrolü üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir.

Peptid yy 3-36 : Peptid yy3-36 da sindirim organı tarafından üretilen, iştahın ve dolayısıyla besin alımının denetiminde etkili hormonlardan biridir. Bu hormon da leptinde olduğu gibi kan-beyin engelini geçerek hipotalmusda doygunluk duygusu oluşturan sinirleri uyarır, yeme isteğini uyaran sinirleri baskılar. Böylece besin alımının azalmasında etkilidir. Şişman bireylerde peptid yy3-36 düzeyinin düşük olduğu, bunun şişmanlığın oluşumuna katkı yaptığı bildirilmiştir (8). Şişman ve normal ağırlıklı bireylere dışardan peptid yy3-36 verildiğinde günlük enerji alımında azalma olmuştur.

Hipotalusda besin alımının denetim mekanizması

İştah ya da yeme isteği hormonal ve sinirsel mekanizmaların etkileşimiyle düzenlenmektedir. Hipotalamusun arkuat çekirdeği birbirine zıt iki takım sinirsel iletişim sistemine ev sahipliği yapar. Bunlar, iştah uyarıcı iletişim ve iştah engelleyici iletimdir. Bu iletim sistemleri hipotalamusun paraventriküler çekirdeğine ve diğer bölgelerine sinyaller göndererek yeme davranışını doğrudan denetim altında tutarlar. Yağ dokusu ve sindirim organlarında üretilip dolaşımla kan-beyin engelini geçerek hipotalamusu ulaşan leptin, adiponektin, insulin, ghrelın, yy3-36 peptid gibi hormonal sinyaller iştah

uyarıcı ve iştah engelleyici iletişim sistemlerinin aktiviteleri üzerinde etkinlik gösterirler.

İştah uyarıcı iletişim sistemi, nöropeptid y (Npy) ve agouti-ilintili peptid (AqRp) olmak üzere iki nörotransmitter üretir. Npy doğrudan paraventriküler çekirdeğe ulaştırdığı sinyalle yeme davranışının gelişimini sağlar. AqRp ise aynı bölgedeki iştah engelleyici olan melanokortin tip 4 reseptörünü durdurur. İştah engelleyici iletim sistemi, kokain ve amfetaminin regule ettiği ve α -melanosit-uyarıcı hormon (α -MSH) üreten proopiomelano-kortin (POMC) oluşturur. α -MSH hormonu, melanokortin tip 4 ve tip 3 reseptörlerine etki ederek iştahı engeller (9).

Leptin ve insulin -MSH regülasyonunu etkileyerek ve Npy ve AqRp yi baskılayarak iştah uyarıcı sinirleri engeller, ghrelın ise aksi yönde etkinlik gösterir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda peptid yy3-36 nın ağızdan besin alımının hemen ardından Npy ve AqRp oluşturan sinirleri ve bunlarla bağlantılı proopiomelanokortin oluşturan sinirleri engelleyerek besin alımını durdurduğu gözlenmiştir.

Besin alımının denetiminde dolayısıyla şişmanlıkta genetik etkiler

Yukarıda anlatıldığı gibi besin alımının denetiminde protein yapımındaki hormonlar etkinlik gösterirler. Bu proteinlerin sentezini kodlayan genlerde oluşan mutasyon besin alımının denetiminde rol alan işlevsel hormonların ve reseptörlerin eksikliğine neden olabilmektedir.

Deney hayvanlarında şişmanlıkta genetik etkiyi belirleyen model sistemler geliştirilmiştir. Örneğin, şişman farelerde leptin sentezini kodlayan mutasyona uğramış ob geni 6. kromozomda, şişman diyabetik farelerde mutant gen 4. kromozomda bulunmaktadır. Yine şişman farelerde 7. kromozom üzerindeki tub geninde mutasyon saptanmıştır. Farelerde insulin melanokortin, nöropeptid y gibi hormonların işlenmesinden sorumlu E (cpe-carboxypeptidase E) geni 8. kro-

mozom üzerinde bulunmaktadır. Bu gende de mutasyon gösterilmiştir. Sarı farelerde 2.kromozomda bulunan agouti geninde de mutasyon belirlenmiştir. İnsanda bunlara benzer gen mutasyonları farklı kromozomlarda belirlenmiştir. Örneğin, mutant leptin geni 7. kromozomda, mutant leptin reseptör geni 1. kromozomda, mutant tup geni 2. kromozomda, E (cpe) geni 4. kromozomda, agouti geni 20. kromozomda saptanmıştır. Bunların dışında proopiomelanokortin (pommc) ve melanokortin-4- reseptörleri genlerinde mutasyonlar belirlenmiştir (10). Gen mutasyonları sonucu besin alımının denetiminde rol alan işlevsel hormonların üretilmemesi aşırı yeme ve şişmanlığa neden olmaktadır.

Toplumda görülen şişmanlığın %5-6'sından gen mutasyonlarının sorumlu olduğu belirtilmiştir. İnsanda gen mutasyonlarına bağlı bozukluk Pakistan kökenli İngiltere'de yaşayan iki ailenin çocuklarında saptanmıştır. Erken yaşta başlayan aşırı şişmanlama, hipogonadizm, insülin düzeyinin yüksekliği, hipofizden salgılanan diğer hormonlardaki ritim bozukluklarıyla belirlenen hastalıkta plazma leptin düzeyi düşük bulunmuştur. Hastalar dışardan leptin verilerek iyileştirilmişlerdir (2). Bir Türk ailenin çocuğunda farelerdeki benzer leptin gen mutasyonu görülmüştür. Bunlarda da yukardaki klinik bulgular yanında enfeksiyonlara dirençsizlik görülmüş, dışardan leptin verilerek iyileşme sağlanmıştır (3).

Leptin reseptör gen mutasyonu bir Fransız ailesinin çocuklarında saptanmıştır. Klinik belirtiler; erken yaşta aşırı şişmanlık, insülin düzeyinin yüksekliği, hipotroidizm ve büyüme hormonu yetersizliğidir.

Leptin dışında gen mutasyonlarından 2 çocukta POMC (Pro-opiomelanokortin) mutasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda aşırı şişmanlık yanında kortizon ve ACTH düzeylerinde düşüklük, soluk renk ve kırmızı renkli olma dikkat çekmiştir. Şişman çocukların %0.9 unda Arg 236 Gly mutasyonu görülmüştür. Pro-hormon konvertaz 1 (PCI) gen mutasyonu 47 yaşında bir kadında saptanmıştır. Bu kişi çocukluğundan beri şişmandır.

Hastada glikoz toleransı normal olmasına karşın, insülin ve POMC düzeyleri yüksek, hipogonadizm belirtileri görülmüştür. Şişman bireylerin %6'sında melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de bu tip gen mutasyonu prevalansı %4 olarak saptanmıştır. Bu durumda olanlarda hormon bozukluğu gözlenmemiştir (3).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzün en önemli sağlık sorunu olarak kabul edilen şişmanlık, enerji alımı ve harcama arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucudur. Bunun başlıca nedeni teknolojinin gelişmesiyle fiziksel aktivitenin gittikçe azalmasına karşın, enerjisi yoğun, kolay ulaşabilir besinlerin tüketiminin artmasıdır. Bunun yanında, özellikle erken yaşlarda başlayan aşırı şişmanlıkta besin alımının denetimindeki hormonal ve genetik bozuklukların rolü olduğu kabul edilmektedir.

Yeme isteği ve yemeyi durdurma hipotalamusta hormonal ve sinirsel mekanizmaların etkileşimiyle düzenlenir. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde birbirine zıt, biri iştah uyarıcı, diğeri iştah engelleyici olmak üzere 2 takım iletim sistemi vardır. Bu iletim sistemleri hipotalamusun paraventriküler ve diğer bölgelerine sinyaller göndererek yeme davranışını denetim altında tutarlar. Bu sinyaller yağ dokusu ve sindirim organında üretilip dolaşım ile kan-beyin engelini aşarak hipotalamusa ulaşan çok sayıda peptidlerdir ve hormonal sinyaller olarak adlandırılır. Hormonal sinyaller iştah uyarıcı ve iştah engelleyici iletişim sistemlerinin aktiviteleri üzerinde etkinlik gösterirler. Hormonal sinyallerden leptin, adiponektin ve resistin yağ dokusu, ghrelin ve peptid yy-36 midede, insülin pankreasta üretilir. İştah uyarıcı iletim sistemi Nyp ve AqRp olmak üzere iki nörotransmitter üretir. Npy yeme isteğini uyarırken AqRp iştah engelleyici melanokortin 4 reseptörünü durdurur. İştah engelleyici iletim sistemi ise ürettiği α -MSH ile melanokortin tip 4 ve tip 3'ü etkileyerek yeme isteğini engeller. Leptin ve insülin α -MSH regülasyonunu engelleyip ve NpY ve AqRp'yi baskılayarak iştah uyarıcı sinirlerin aktivitelerini

etkileyerek besin alımını durdurur, ghrelin ise aksi yönde etkinlik gösterir. Peptid yy3-36 da leptine benzer şekilde besin alımını durdurucu yönde etkinlik gösterir.

Hormonal sinyalleri oluşturan peptidleri kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu işlevsel peptidleri kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu işlevsel peptidler sentezlenemediğinden besin alımındaki denetim sistemi geçerliliğini yitirir ve aşırı yeme sonucu şişmanlık ortaya çıkar. Bugüne değin insanlarda leptin, leptin reseptörü, pro-opiomelanokortin reseptörü, melanokortin 4 reseptörü, Arg 236 Gly ve prohormon konvertaz mutasyonları tanımlanmıştır. Gen mutasyonları olan insanlarda aşırı şişmanlık, insülin düzeyinde yükselme ve diğer bazı hormonlarda yetersizlikler görülmektedir. Toplumdaki şişmanların % 5-6'sının genetik bozukluktan kaynaklandığı bildirilmiştir. Leptin gen bozukluğu sonucu görülen aşırı şişmanlık ve diğer bulgular dışardan leptin verilerek iyileştirilmiştir. Bazı şişman bireylerde de leptin düzeyinin düşük olduğu, insülin direncinin düzeltilmesinde leptinin kullanımının yararlı olabileceği belirtilmiştir. Zayıflatılan bireylerin serum leptin düzeyi ölçülerek düşük bulunduğu takdirde leptin verilebileceği bildirilmiştir. Çocuklukta başlayan şişmanlıklarda genetik bozuklukların olabileceği düşünülerek yeme davranışını deneten hormonların düzeylerine bakılmalı ve gerekli görüldüğünde eksik hormonlarla tedavi yoluna gidilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Friedman JM and Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals, Nature 1998; 395: 763.
- 2- Farooqi IS. Genetics of obesity-role of leptin and the melanocortins II. Türk Obezite Kongresi ve I. Beslenme Sempozyumu Bildirisi 2004- Denizli (Özet S.40)
- 3- Özata M. Tek gen mutasyonuna bağlı obeziteden öğrendiklerimiz, 2004: 3. Ulusal Obezite Kongresi Bildirisi Antalya (Özet S.15).
- 4- Gale SM, Castracane VD and Mantzoros CS. Energy homeostasis: obesity and eating disorders, J Nutrition 2004; 134: 295.
- 5- Heilbronn LK, Smith SR and Ravussin E. The insulin sensitizing role of the fat derived hormone adiponectin; Pharm Design 2003; 9; 1411
- 6- Steppan VM, Bailley ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307.
- 7- Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001; 409 194.
- 8- Batterham RI, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide yy3-36 N Engl J Med 2003; 349: 941
- 9- Korer J and Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talks to brain. N. Engl J Med 2003; 349: 926.
- 10- Kanigur-Sultuybek G. Obezite genetiği 2003 2. Ulusal Obezite Kongresi Bildirisi (Özet S.30)