

OBEZİTE PATOGENEZİ

Dr. Ümit KARAYALÇIN*

ÖZET

Bu derlemede, önemli bir sağlık sorunu olan obezitenin patogenezi ile ilgili son literatürler gözden geçirilmiştir. Enerji dengesi yönünden bakıldığında, alınan kalori sarfedilen kaloriden fazla olduğunda, bu fazla kaloriler adipositlerde trigliserid olarak depolanmakta ve obezite gelişmektedir. Obezlerde görülen bu enerji imbalansının nedenleri kesin olarak bilinmemekle birlikte metabolik bozukluklar, bozulmuş beslenme davranışı adiposit sayı ve fonksiyon bozuklukları, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler bu konuda sorumlu tutulmaktadır.

GİRİŞ

Obezite yağ dokusunda aşırı artışla karakterize olan önemli bir sağlık sorunudur. Ancak obezite patogenezi tam olarak bilinmediği için, tedavide uzun vadede yüz güldürücü sonuçlar alınamamaktadır. Bir yönden bakıldığında obezite gelişimini açıklamak kolaydır. Uzun süre harcanandan çok kalori alındığında, bu fazla kaloriler adipositlerde trigliserid olarak depolanmaktadır. Ancak obez kişilerin neden ihtiyaçtan çok kalori aldıkları tam olarak bilinmemektedir.

Bu derlemede obezite patogenezi ile ilgili görüşlerden bahsederken, konuyla ilgili bazı temel kavramlar üzerinde de durulacaktır.

ENERJİ DENGESİ

Normal enerji homeostazında besinlerle alınan kalori, sarfedilen kaloriler ile dengede olup, kişi normal vücut ağırlığında kalmaktadır. Kalori fazlalığı ya fazla kalori alımı ya da azalmış kalori harcaması sonucu olmakta ve obezite gelişmektedir. Yağ, karbonhidrat ve proteinlerin hücre içinde metabolize olması sonucunda oluşan enerji, yüksek enerjili fosfat bileşiği olan ATP molekülünde depo edilmektedir (Şekil 1). ATP, bütün hücrelerin sitoplazma ve nükleusunda bulunan, enerji transferini sağlayan önemli bir ara metabolizma ürünüdür. Metabolik kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan enerji, ATP aracılığı ile

“coupled reaksiyonlar” şeklinde fizyolojik fonksiyonlara dönüşmektedir. Bu enerji transferi sırasında ortalama %34 ısı enerjisi açığa çıkmaktadır. Obezlerde metabolik bir bozukluk olarak “thermogenesis” yani ısı üretiminde bir eksiklik olabileceğinden ilerde bahsedilecektir. 1 gram glikozun oksidasyonu sonucunda toplam 686 kkal enerji üretilmekte, bunun 456 kkal kısmı 38 mol ATP içinde depolanmakta, 230 kkal ise ısı şeklinde harcanmaktadır.

Şekil 2’de görüldüğü gibi alınan enerji fizyolojik fonksiyonlarda, ısı üretiminde ve ATP kullanan ısı açığa çıkaran reaksiyonlarda kullanılmakta; geriye kalan ihtiyaç fazlası enerji ise adipositlerde trigliserit şeklinde depolanmaktadır.

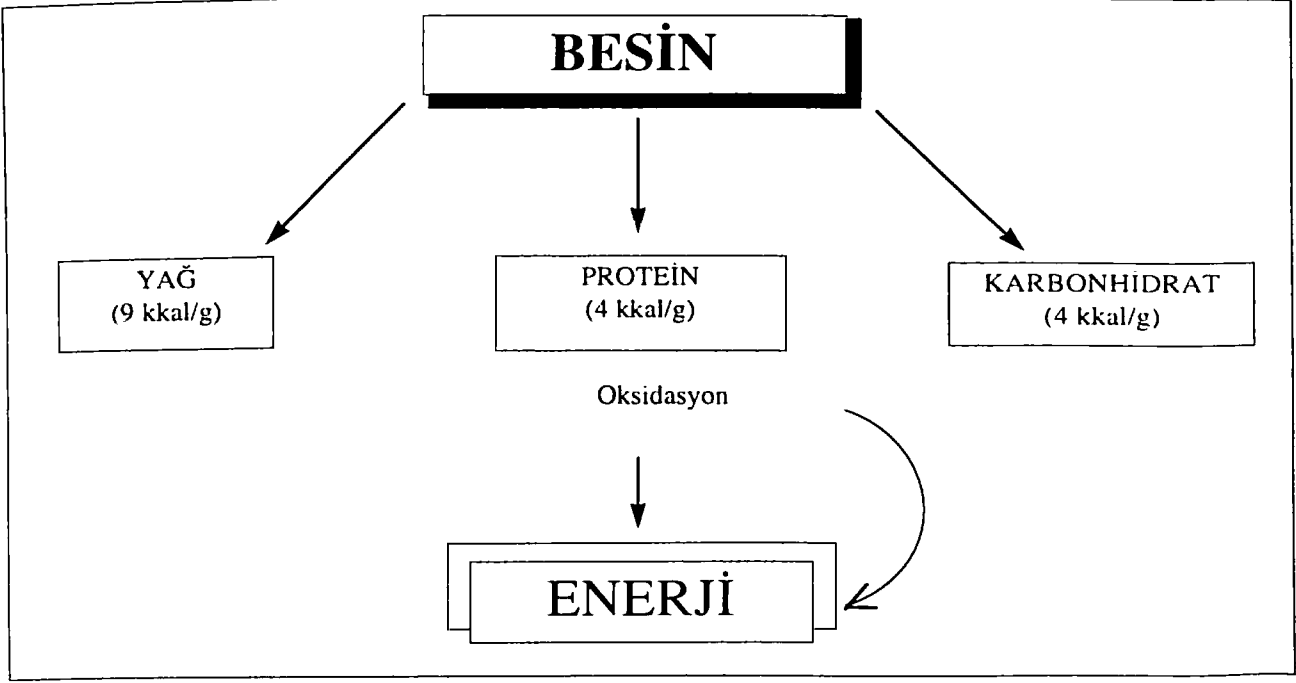
OBEZİTE PATOGENEZİ

Obezite patogenezi metabolik defekt, bozulmuş beslenme davranışı, adiposit sayı, hacim ve dağılımı, egzersiz azlığı ve genetik faktörler olmak üzere beş başlık altında incelenecektir.

1) **Metabolik Defekt:** Obez kişiler genellikle az miktarlarda yemek yemelerine rağmen aşırı kilo aldıklarından şikayet ederler. Bu olay obezlerin daha az ısı ürettiği veya alınan kalorileri daha verimli bir şekilde kullanmaları ile açıklanabilir. Gerçekten de bazı kişiler aşırı miktarlarda yemek almalarına rağmen vücut ağırlıkları fazla artmamaktadır (2). Günde 3000 kkal olan bir kişi, aylarca günde 5700 kkal almasına rağmen sadece 3-5 kilo almıştır (17). Vermont Üniversitesi’nde yapılan aşırı besleme deneylerinde, obez olmayanlar aşırı beslenerek obez hale getirildikten sonra, spontan obez kişilerde vücut ağırlığını sabit tutmak için gerekli günlük kalori ihtiyacı yönünden karşılaştırılmıştır. Bu ihtiyaç obezlerde 1100-1400 kkal/m² iken, sonradan obezite oluşturulanlarda çok daha yüksek (2700 kkal/m²) bulunmuştur (18). Bu ve diğer çalışmalar obezlerde metabolik verimliliğin daha fazla olduğunu ve bunların fazla kalorileri ısıya dönüştürerek harcayamadığını düşündürmektedir.

Organizmada ısı üretimi başlıca 4 başlık altında toplanabilir (Şekil 2). Bazal metabolizmanın sağlanması sırasında açığa çıkan ısı, besinlerin termik etkisi

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji Bilim Dalı



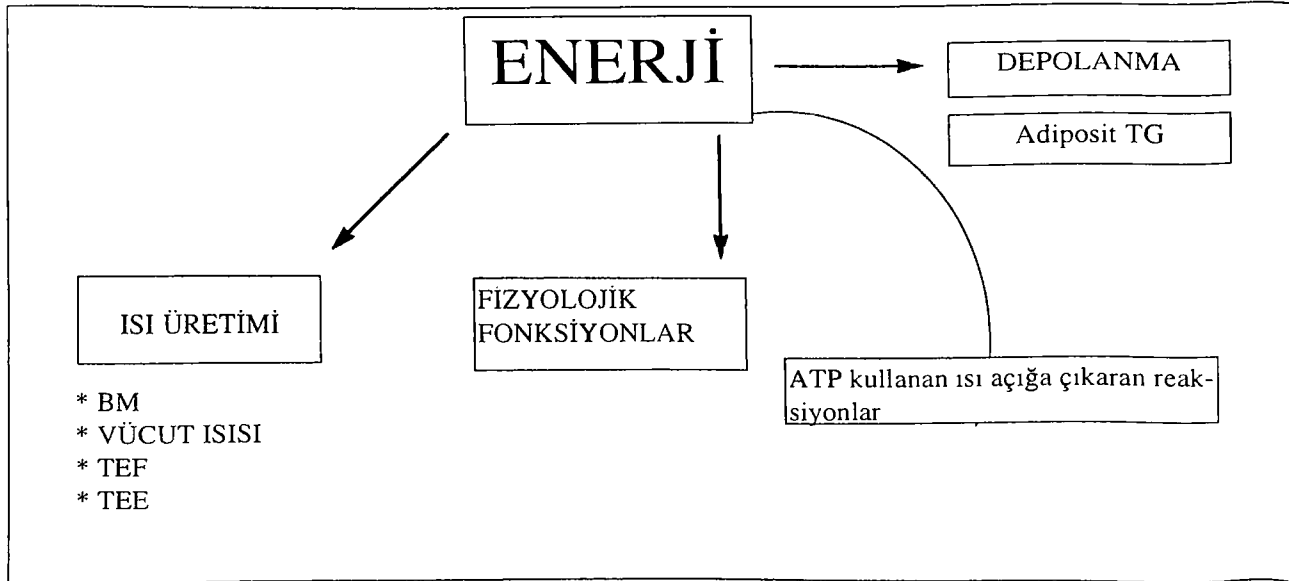
Şekil 1. Besinlerdeki kalorilerin ATP'de depolanması

ve besinlerin alınması sırasında açığa çıkan ısı, TEE (Thermic Effect of Exercise) egzersiz sırasında oluşan ısıdır. Obez ve obez olmayanlarda bu parametreler arasında fark olup olmadığı birçok çalışmada araştırılmıştır (3,10,6). Bunların bir kısmında, obezlerde ısı üretiminde azalma bildirilmekle birlikte, bu defektin patogeneze rol oynayabilecek miktarda olmadığı görüşü vardır.

Bu nedenle ATP kullanan ve ısı açığa çıkaran reaksiyonlarda bozukluk yönünden çalışmalar yapılmış olup, bu konudaki görüşler aşağıda özetlenmiştir.

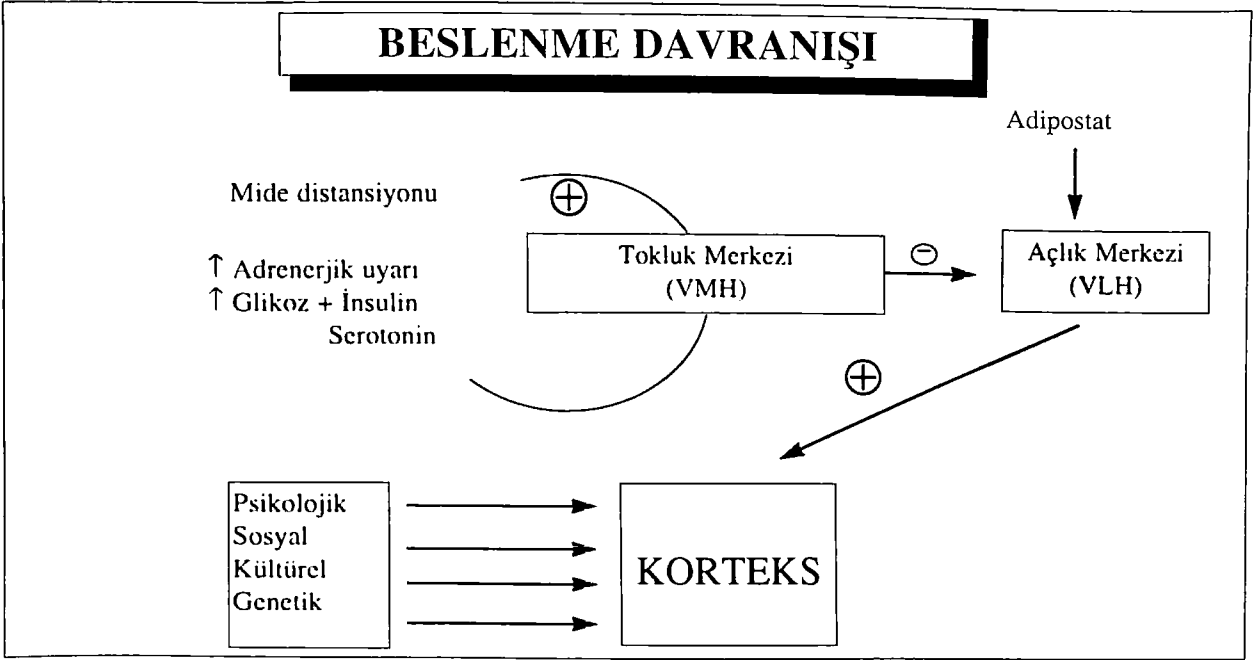
a) **Glikolitik ve Glikoneogenetik yollarda futil sikluslar:** Genetik obez Zucker tipi ratlarda kalb kasında fosfofruktokinaz enziminin aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (13). Bunun sonucunda fosfofruktokinaz/fruktozbifosfataz yolunda ısı üretimi azalması sonucu obezite riski artmıştır.

b) **Na-K-ATPase:** Hücre membranında bulunan ve hücre içi sodyumun hücre dışına taşınmasını sağlayan bu enzim, bu fonksiyon sırasında ATP kullanmakta ve sonuçta ısı enerjisi açığa çıkmaktadır. Aşırı ısı üretimi ve kilo kaybı ile karakterize tirotoksi-



- * BM
- * VÜCUT ISISI
- * TEF
- * TEE

Şekil 2. Organizmada enerji kullanımı ve depolanması



Şekil 3. Beslenme davranışını etkileyen faktörler

kozda bu enzim aktivitesi düşük bulunmuştur. Ayrıca genetik obez farelerde karaciğerde Na-K-ATP ase aktivitesi düşük bulunmuştur (6). Bazı araştırmalarda insan obezitesinde de eritrositlerde bu enzimin aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (7). Ancak bu konuda farklı sonuçlar bildirilmekte olup, tam bir görüş birliği yoktur.

c) **Glisero 3-fosfat dehidrogenaz:** Obezlerde bu enzimin adiposit içi aktivitesinin azaldığını bildiren çalışmalar vardır (5).

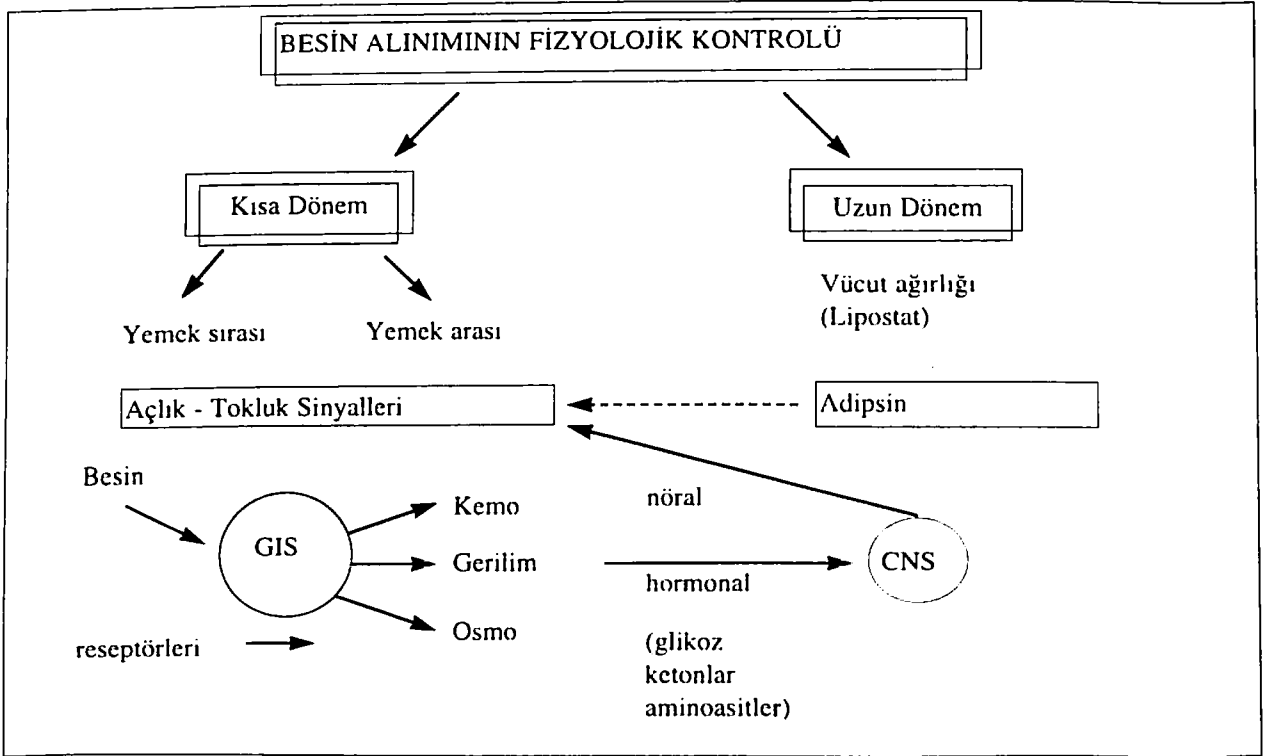
d) **Kahverengi Yağ Dokusu:** Kahverengi yağ dokusu erişkinlerde vücut ağırlığının %2 kadarını oluşturan ve ısı üretimi yönünden önemli fonksiyonları olan bir dokudur. Soğuğa maruz kalma, aşırı besin alımı ve beta agonistleri bu dokuda ısı üretimini artırmaktadır. Bu olay "thermogenin" adı verilen ve mitokondrium içi membranında bulunan bir proteinin sentezinin artırılması ile gerçekleşmektedir (14). Zucker obez ratlarda bu dokunun aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (15). İnsan obezitesinde bu dokunun rolü hakkında yeterli bir bilgi yoktur.

2) **Bozulmuş Beslenme Davranışı:** Obezlerin yağ doku kitlesinin artmasına rağmen neden aşırı miktarlarda besin almaya devam ettikleri kesin olarak bilinmemektedir. Obezlerde görülen bozulmuş beslenme davranışından bahsetmeden önce kısaca normal beslenme davranışı gözden geçirilecektir. Normalde ventro-medial hipotalamustaki (VMH) tokluk merkezi, ventro-lateral hipotalamustaki (VLH) açlık merkezi ve serebral korteksin etkileşimleri ile fizyolojik bir beslenme davranışı oluşmakta olup, bu merkezlere etki eden uyarılar Şekil 3'de özetlenmiştir. Besin alınımının fizyolojik kontrolü dış ve iç uyarılar tarafından regüle edilmektedir. Dış uyarılar yemeğin tadı, kokusu ve görüntüsü gibi hedonistik faktörlerdir. İç uyarılar ise Şekil 4'de özetlenmiştir. Yemek sırasında ve yemek aralarında oluşan açlık ve tokluk sinyalleri kısa dönemde, lipostat veya adipostat mekanizması ise uzun dönemde besin alınımını kontrol etmektedir. Lipostat hipotezine göre, adiposit trigliserit miktarı arttığında, bu durum bilinmeyen bir mediatör aracılığı ile santral sinir sistemine iletilmekte ve kişi besin alımı azalmaktadır. Adipsin adı verilen, kompleman faktör D ile aynı enzimatik aktivitesi olan bir molekülün bu konuda rolü olduğu düşünülmektedir. Glikokortikoidlerin adipsin mRNA'sını azaltarak iştah artışı ve obeziteye neden olabileceği bildirilmektedir (9). Ayrıca genetik obez ratlarda adipsinin azaldığı bildirilmiştir.

Bozulmuş beslenme davranışı ile ilgili başlıca nedenler bebeklikte mama ile beslenme, kültürel nedenler, hedonistik faktörler ve dolaşan tokluk sinyallerindeki eksikliklerdir.

Bebeklikte mama ile (non-fizyolojik) beslenme: Bebeklik döneminde ağlama, irritasyon, kızgınlık gibi durumlarda meme verilmesi veya biberonla beslenilmesi sonucunda, bebek bu duyguları açlık olarak yorumlamakta ve fizyolojik olmayan bir beslenme davranışı geliştirmektedir. Bunun sonucunda preadipositlerden adiposit üretimi artmakta ve ileride obeziteye neden olmaktadır.

Bebeklikte mama ile (non-fizyolojik) beslenme: Bebeklik döneminde ağlama, irritasyon, kızgınlık gibi durumlarda meme verilmesi veya biberonla beslenilmesi sonucunda, bebek bu duyguları açlık olarak yorumlamakta ve fizyolojik olmayan bir beslenme davranışı geliştirmektedir. Bunun sonucunda preadipositlerden adiposit üretimi artmakta ve ileride obeziteye neden olmaktadır.



Şekil 4. Besin alınımının fizyolojik kontrolü

zite için risk oluşmaktadır. Ayrıca erişkin döneminde bu duygular aşırı yemek yenerek bastırılmakta veya tatmin edilmektedir.

Kültürel nedenler : Hızlı yemek sistemi ("Fast food") denilen beslenme tarzının yağ oranı yüksek olması ve bitkisel protein içeriğinin düşük olması nedeniyle obezite gelişiminde önemli rolü vardır.

"Hedonistik faktörler" dış uyaranlara aşırı duyarlılık: Normal ratlara lezzetli ve sınırsız besin verildiğinde obezite gelişmektedir. Obezlerin dış uyaranlara karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir.

"Dolaşan tokluk sinyalleri" nin eksikliği: Ratlarda dolaşmada iştah önleyici faktörlerin olduğu kuvvetle muhtemeldir. Genetik obez ratlara normal ratlardan pankreas adacık transplantasyonu yapıldığında, olasılıkla pankreatik polipeptid (PP) aracılığı ile obezitenin engellenebildiği gösterilmiştir (8). Ayrıca obez insanlarda proteinden zengin diyet alımı sonrasında uyarılan PP sekresyonu azalmıştır (11); ancak PP'nin insanda tokluk sinyali olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Bunun yanısıra deneysel çalışmalarda birçok nöropeptid ve hormon besin alımı ile ilgili modülatör olarak bildirilmiştir. Bunlar kolesistokinin (CCK), bombesin, somatostatin, satietinler, endorfin, nöropeptid Y, galanin, GHRH, CRH ve diğer moleküllerdir. Ancak insan obezite patogeneğinde bunların ne derecede etkin olduğu ko-

nusunda kesin bir fikir birliği yoktur ve muhtemelen major faktör olmadıkları düşünülmektedir.

3) Adiposit Sayı, Hacim ve Dağılımı: Yağ dokusu organizmanın enerji deposu olup, total vücut enerjisinin %90 kadarı trigliserit şeklinde adiposit içinde depolanmıştır. Yağ dokusunun en önemli fonksiyonu, enerji substratları ihtiyaçtan fazla olduğunda trigliserit sentez ve depolanması, kalori eksikliği durumunda ise metabolik yakıt olarak serbest yağ asitlerinin (FFA) salınımıdır. Lipoliz ve anti-lipoliz arasındaki bu denge lipoprotein lipaz (LPL) ve hormon-sensitif lipaz enzimleri tarafından sağlanmaktadır. LPL kapiller endotel yüzeyinde bulunur ve trigliseridlerden zengin lipoproteinlerdeki (Şilomikron ve VLDL) trigliseridleri hidrolize ederek adiposit içine FFA girişini sağlar. Hormon-sensitif lipaz ise intrasellüler depolanmış trigliseridlerin hidrolizi yani lipolizden sorumludur. İnsülin bir taraftan LPL aktivitesini artırarak, diğer taraftan hormon-sensitif lipazı inhibe ederek anabolik ve anti-lipolitik etkilerini göstermektedir. Katekolaminler ise hormon-sensitif lipazı aktive ederek lipolizi artırmaktadır.

Adiposit sayı, hacim ve dağılımı ve obezite ilişkileri aşağıda özetlenmiştir.

- Hiperplastik ve hipertrofik obezite: Neonatal ratlarda aşırı beslenme ile adiposit sayı ve hacminin arttığı gözlenmesi bu kavramları geliştirmiştir.

Çocukluk döneminde başlayan obezite genellikle hiperplastik, erişkin obezitesi ise genelde hipertrofik tip olmaktadır.

Bebeklerde aşırı beslenme sonucunda preadiposit ve adiposit sayısı artmakta ve daha sonra aşırı kalori alındığında bu hücrelerde aşırı trigliserid birikimi sonucu obeziteye yatkınlık olmaktadır.

● Obezlerde hücre kültüründe preadipositlerin replikasyon hızının arttığı gösterilmiştir.

Lipoliz (katekolamin x anti-lipoliz (insülin) dengesi: Adipositlerin heterojen fonksiyon yaptıkları ve bunun olasılıkla adiposit membranındaki beta reseptör konsantrasyon farkına bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Ancak obezlerde bu dengenin bozulmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1).

● LPL aktivitesinde artma: LPL aktivitesi arttığında, lipoliz oranları değişmese bile obezite predispozisyonu olabileceği görüşü vardır. Obezlerde yemek sonrası LPL aktivite artışının obez olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (12).

4) Egzersiz Azlığı: Obezlerin büyük çoğunluğunda sadece fiziksel inaktivite patogenetik faktör değildir; ancak bu, diğer nedenlerden dolayı obezite predispozisyonu olan kişilerde yardımcı bir faktör olmaktadır. Ayrıca aşırı obezlerde fiziksel inaktivite sonucunda tedavi zorlaşmaktadır. Obez ebeveynlerin non-obez çocuklarında, non-obez ebeveynlerin non-obez çocuklarına göre günlük enerji harcamasının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

5) Genetik: Obez ebeveynlerin obez çocukları olma ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak bu genetik faktörlerin yanında davranış biçimlerinden de (aşırı beslenme ve egzersiz azlığı) kaynaklanmaktadır (psödo-heredite). Obezitede genetik etkenler multifaktöriyel olup, subkütan yağ dokusu için genetik katkının %25-30 dolayında olduğu tahmin edilmektedir (4).

KAYNAKLAR

1. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab Rev* 4: 507-515, 1988.
2. Black D, James WPT, Besser GM et al. Obesity. A report of the Royal College of Physicians. *JR Coll Physicians Lond* 17: 5-65, 1983.
3. Blaza S, Garrow JS. Thermogenic response to temperature, exercise and food stimuli in lean and obese women, studied by 24 h direct calorimetry. *Br J Nutr* 49:171-180, 1983.

4. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP et al. The response to long term over-feeding in identical tweens. *N Engl J Med* 322: 1477-1482, 1990.
5. Bray GA. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet* 2: 397-398, 1969.
6. Bray GA, York DA, Yukimura Y. Activity of Na-K-ATPase in the liver of animals with experimental obesity. *Life Sci* 22: 1637-1642, 1978.
7. De Luise M, Rappaport E, Flier JS. Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N Engl J Med* 303: 1017-1022, 1980.
8. Gates RJ, Hunt MI, Lazarus NR. Further studies on the amelioration of the characteristics of New Zealand obese mice following implantation of islets of Langerhans. *Diabetologia* 10: 401-406, 1974.
9. Hirsch J, Han PW. Cellularity of rat adipose tissue: effects of growth, starvation and obesity. *J Lipid Res* 10: 77-82, 1969.
10. Jung RT, Shetty PS, James WPT. Reduced thermogenesis in obesity. *Nature* 279: 322-323, 1979.
11. Marco J, Zulueta MA, Correias I et al. Reduced pancreatic polypeptide secretion in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 744-747, 1980.
12. Ong JM, Kern PA. Effects of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J Clin Invest* 84: 305-311, 1989.
13. Patten GS, Filsell OH, Clark MG. Obesity and regulation of phosphofructokinase in heart: an apparent insensitivity to adrenergic activation in mature age-related genetically obese rats. *Metabolism* 31: 1137-114, 1982.
14. Ricquier D, Bouillaud F, Toumelin P et al. Expression of uncoupling protein mRNA in thermogenic or weakly thermogenic brown adipose tissue. Evidence for a rapid beta-adrenoreceptor mediated and transcriptionally regulated step during activation of thermogenesis. *J Biol Chem* 261: 13905-13910, 1986.
15. Rothwell NJ, Stock MJ. Acute effects of fat and carbohydrate on metabolic rate in normal, cold acclimated and lean and obese (fa/fa). Zucker rats. *Metabolism* 32: 371-376, 1983.
16. Segal KR, Gutin B. Thermic effects of food and exercise in lean and obese women. *J Clin Invest* 78: 1568-1578, 1983.
17. Sims EAH. Experimental obesity, dietary induced thermogenesis and their clinical implications. *Clin Endocrinol Metab* 5: 377-395, 1976.
18. Sims EAH, Danforth E Jr, Horton ES et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 29: 457-496, 1973.
19. Wahrenberg H, Lönnquist F, Arner P. Mechanism underlying regional differences in lipolysis in human adipose tissue. *J Clin Invest* 84: 458-467, 1989.