

# Endokanabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Yağ Asitleri Arasındaki İlişki

## Relationship Between Endocannabinoid System, Insulin Resistance and Fatty Acids

İsmail Mücahit Alptekin<sup>1</sup>, Alev Keser<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Endokanabinoid sistem, enerji dengesinin sağlanmasında kritik bir rol oynayan hücrelerarası sinyal sistemidir. Bu nedenle, başta obezite olmak üzere insülin direnci, diyabet ve yeme bozuklukları gibi enerji dengesinin bozulmasıyla karakterize hastalıkların tedavisine yönelik yeni bir araştırma konusu haline gelmiştir. Endokanabinoid sistemin aktive olması beyinde etkili olup iştahı arttıran uyarılara neden olmaktadır. Bununla birlikte, lipogenezi arttırarak, adiponektin üretimini ve periferik dokularda glukoz kullanımını azaltarak insülin direncine yol açmaktadır. Yapılan araştırmalar, endokanabinoidlerin besin alımının düzenlenmesinde rolü olduğu gibi beslenme tarzının veya beslenme örüntüsünün de endokanabinoid düzeyi üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak, endokanabinoid sistem üzerinde etkisi kesin olarak kanıtlanabilmiş spesifik besin ögesinin olup olmadığına ilişkin veriler veya kanabinoidlerin insülin direnci üzerinde potansiyel terapötik geçerliği üzerine yapılan çalışmalar henüz yetersizdir.

**Anahtar kelimeler:** Endokanabinoid sistem, insülin direnci, diyabet, yağ asitleri

### ABSTRACT

The endocannabinoid system is an intracellular signaling system playing a critical role in ensuring the energy balance. Thus it has become a new research topic for treatment diseases, including mainly obesity, insulin resistance, diabetes and eating disorders, characterized by impairment of energy balance. The activation of the endocannabinoid system causes signals increasing appetite by effective in brain. Moreover, by increasing lipogenesis and decreasing adiponectin production and glucose utilization in peripheral tissues, it causes insulin resistance. Researches showed that dietary profile or nutritional pattern are effective on endocannabinoid level as endocannabinoids are effective on regulation of food intake. However, data related whether or not there is a specific nutrient effecting endocannabinoid system or studies related to cannabinoids that have therapeutic effect on insulin resistance are insufficient.

**Keywords:** Endocannabinoid system, insulin resistance, diabetes, fatty acids

### GİRİŞ

Endokanabinoid sistem (EKS), iştah mekanizmasının, endokrin sistemin, metabolizmanın ve enerji dengesinin düzenlenmesi gibi birçok aktivitede önemli rol oynayan fizyolojik bir sistemdir (1). Bu sistemde, kanabinoidler, kanabinoid reseptörler ve endokanabinoidler bulunmaktadır. Kanabinoidler, kanabinoid reseptörlerin, kanabinoid reseptörler ise endokanabinoidlerin keşfedilmesine neden olmuştur. Tüm bu keşifler de endokanabinoid sistemin anlaşılmasını sağlamıştır (2).

Endokanabinoidler, besin alımının düzenlenmesi, vücut yağının depolanması, kemik oluşumu, ate-

rosklerozun, kanserin, gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıklarının gelişimi gibi birçok farklı fizyolojik işleve dahil olmaktadır. Hücrelerarası haberci olarak görev yapan endokanabinoidlerin miktarındaki artışa bağlı olarak endokanabinoid sistem aşırı bir şekilde uyarılmaktadır. Endokanabinoid düzeyindeki artışın nedenlerinden biri araşidonik asit miktarının artmasıdır. Araşidonik asit miktarının artmasına neden olan en temel etken ise diyetle n-6 yağ asitlerinin fazla alınmasıdır (1,3).

Endokanabinoid sistemin mekanizmasının anlaşılmasına yönelik yapılan çalışmalar, birçok do-

#### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör: İsmail Mücahit Alptekin  
Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
D Blokları, 06100 Samanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: mucahit.alptekin@ankara.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 25.02.2016

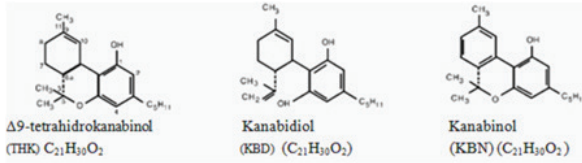
Kabul tarihi/Accepted: 05.08.2016

kudaki işlevinin belirlenmesine ve bazı hastalıklarla ilişkisinin saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu derleme makalede, EKS'in, insülin direnci ve tip2 diyabet oluşumu, yağ asitlerinin de EKS üzerindeki etkisinin incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

## Endokanabinoid Sistem Bileşenleri

### Kanabinoidler

Tıp alanında kullanımı binlerce yıl öncesine dayanan ve kenevir olarak bilinen Kanabis Sativa bitkisinin, 1960'lı yıllarda kanabinoid reseptörlerini aktive ettiği ve güçlü bir uyarıcı olduğu saptanmıştır. Bu bitki, kanabinoid reseptörlerini uyaran  $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta 9$ -THK),  $\Delta 8$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta 8$ -THK), kanabidiol (KBD) ve kanabinol (KBN) olarak adlandırılan aktif bileşenler içermektedir (Şekil 1) (4).



Şekil 1. Temel fito-kanabinoidlerin kimyasal yapısı (4)

Karaciğerde metabolize edilen kanabinoidlerin, emilmelerini takiben, pankreas, adipoz doku, kas dokusu, gastrointestinal sistem gibi diğer dokulara dağıldığı ve THK'nın kısa sürede beyine gittiği, ilerleyen saatlerde ise özellikle yağda çözünür olduğu için adipoz dokuda birikerek 4. ve 5. günde pik düzeye ulaştığı ve böylelikle kandaki düzeyinin düştüğü belirlenmiştir (4).

Kanabinoidler etkilerini, buldukları dokularda spesifik reseptörlere bağlanarak göstermektedirler (5). THK, kanabinoid tip 1 reseptörünü (KB1) aktive ederek, lipogenezi uyarmakta, kan trigliserit düzeyini yükseltmekte, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olan anjiyotensin-1 reseptör ekspresyonunu ve nikotinamidadenin nükleotid fosfat oksidaz aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca, insülin direncine neden olarak hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, diyabet gelişimi üzerinde istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Bunun aksine KBD, kanabinoid tip 2 reseptörünü (KB2) aktive ederek inflamasyon ve

oksidatif stresi azaltmakta ve böylelikle diyabet gelişme riskini azaltabilmektedir (6). Başka bir ifadeyle, THK KB1 reseptörü ile agonist, KBD ise KB2 reseptörü ile agonist, KB1 reseptörü ile antagonistir (7).

### Kanabinoid Reseptörler

Kanabinoid sistem, kanabinoidlerin merkezi ve periferik sinir sisteminde ve diğer periferik dokularda kanabinoid reseptörlere bağlanmasıyla aktif hale gelmektedir (5). En fazla bilinen KB1 ve KB2 reseptörleri, hücre dışı sinyalleri hücre içine ileten G-proteinine (guanin nükleotid-bağlayıcı protein) bağlı olarak bulunmakta ve farklı mekanizmalarda rol almaktadırlar (8). KB1 reseptörü, dokulardaki etkileri nedeniyle birçok çalışmanın odak noktası iken, KB2 reseptörü ile ilgili daha az veri bulunmaktadır.

İlk defa 1990'lı yılların başlarında ratların beyinde keşfedilen KB1 reseptörünün daha sonra beyin ve merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde (serebral korteks, hipokampus, bazal ganglia, serebellum) yoğun olmakla birlikte adipoz dokuda ve karaciğerde de bulunduğu, buna bağlı olarak birçok mekanizmaya dahil olduğu gösterilmiştir (4).

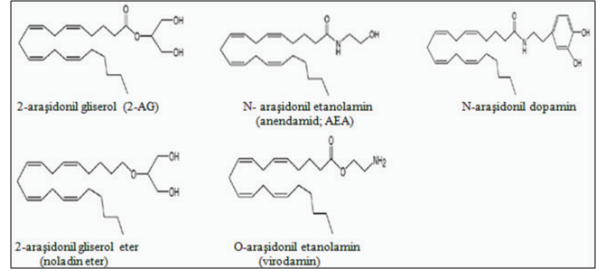
İkinci kanabinoid reseptörü olan KB2, özellikle immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilmiş ve 1993 yılında keşfedilmiştir (5). Yüksek miktarda KB2 reseptörü içeren dokular, dalak, timüs, bademcikler, kemik iliği, mast hücreleri, periferik kan lökositleri ve monositlerden oluşan makrofajlardır. KB2'nin ayrıca beyin sapında, pankreasta, kemikte, sirotik karaciğerde, arterosklerotik plakta ve iltihaplı intestinal mukozada da bulunduğu bildirilmiştir (1).

KB1 reseptörlerinin bazı antagonist bileşiklerle bloke edilmesinin, hipergliseminin azaltılmasında (2), dislipidemi ve diyabet gibi komplikasyonların görüldüğü metabolik sendromun tedavisinde önemli olduğu ifade edilmektedir (9). Ayrıca, KB1 reseptörünün bloke edilmesi ile iştahın azaldığı, periferik dokularda (adipositlerde) insülin direncinin azaldığı, glukoz toleransının arttığı, serbest yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunu uyaran, hiperglisemi ve hiperinsülinemiyi azaltan adiponektin üretiminin arttığı belirtilmektedir (10). Bu durum,

KB1 blokeri bir ilacın (rimonabant), tip 2 diyabetli bireylerde HbA1C ve açlık kan glukoz düzeyini düşürmesiyle desteklenmektedir (11).

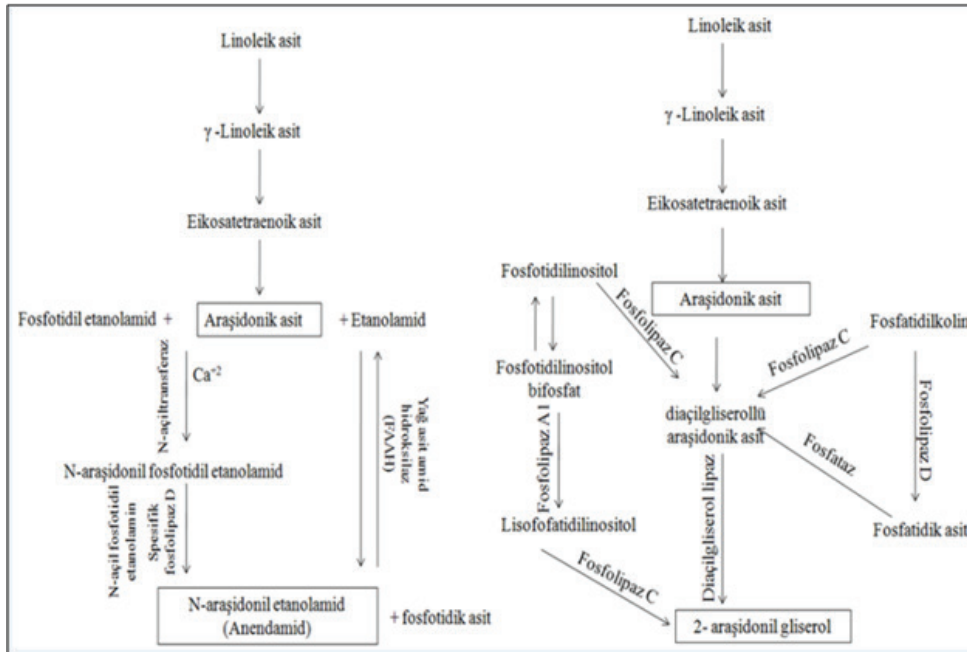
## Endokanabinoidler

Endokanabinoidler, kanabinoid reseptörlere bağlanabilen endojen yağ asit türevleridir ve kanabinoid reseptör agonistleri gibi beyin ve diğer dokularda birçok mekanizmaya dâhil olurlar (12). İlk defa 1990'lı yılların ortalarında 2-araşidonil gliserol (2-AG) ve N-araşidoniletanolamin (anendamid, AEA) endokanabinoidleri bulunmuştur. Günümüze kadar N-araşidonildopamin, 2-araşidonil gliserol eter (noladin eter), O-araşidoniletanolamin (viroamin) de olmak üzere toplam beş tane endokanabinoid tanımlanmıştır (Şekil 2) (1). Ancak bunların işlevleri çok daha az bilinmektedir. AEA ve 2-AG, linoleik asit metabolizmasının ara ürünü olan ve diğer düzenleyici lipidlerin öncüsü olarak görev yapan araşidonik asitten oluşmuştur. AEA, beyin birçok bölgesinde üretilmektedir. Ayrıca substrat düzeyinin düşük ve/veya yarı ömürlerinin kısa olmasına bağlı olarak daha az miktarda karaciğerde, böbrekte, dalakta, testiste, uterusu, kemikte, deride ve ince bağırsakta bulunmaktadır (13).



Şekil 2. Endokanabinoidlerin kimyasal yapıları (1)

Salınım mekanizmaları çok az anlaşılmakla birlikte AEA ve 2-AG'nin hücre içinde depolanmadığı, gereksinim durumunda sentezlendiği ve hücre dışına salındığı bilinmektedir. AEA, membran fosfolipidlerinin, hız sınırlayıcı basamağı olan N-açıl transferaz ve spesifik fosfolipaz D'nin de dahil olduğu bir dizi reaksiyon ile sn-1 pozisyonunda araşidonik aside dönüşmesi yoluyla sentezlenir. 2-AG ise, sn-2 pozisyonundaki araşidonik asidin fosfolipid veya fosfatidik asit ile yeniden şekillenmesi yoluyla sentezlenir (Şekil 3) (14). AEA ve 2-AG'nin inaktivasyonu, hücre dışı boşluktan hızlıca temizlenmesini ve sonrasında yıkılmasını gerektirmektedir. AEA'nın ve 2-AG'nin plazma membranı boyunca diffüzyon yetenekleri olmasına rağmen, hücre içine protein taşıyıcıları aracılığı ile alınmaktadır (1). AEA'nın hücre içinde yıkılması yağ asit amidhidrolaz enzimi (FAAH)



Şekil 3. Endokanabinoidlerin biyokimyasal yolları (14)

tarafından katalize edilirken (15), 2-AG mono-asilgliserol lipaz enzimi ve muhtemelen diğer lipazlar tarafından yıkılmaktadır. Her iki durumda da, endokanabinoidlerin enzimatik hidrolizleri araşidonik asidi serbest bırakmaktadır. Membran transportu ve hücre içi endokanabinoidlerin yıkımı arasındaki koordinasyon tamamen anlaşılamamıştır. KB1 blokerlerinin KB1'in aktivasyonunu azalttığı gibi FAAH enziminin de AEA endokanabinoidinin üretimini inhibe ettiği belirtilmektedir (15). Ayrıca FAAH genindeki genetik değişikliklerin dolaşımdaki AEA ve diğer endokanabinoidleri arttırabileceği düşünülmektedir (1).

### Endokanabinoid Sistem

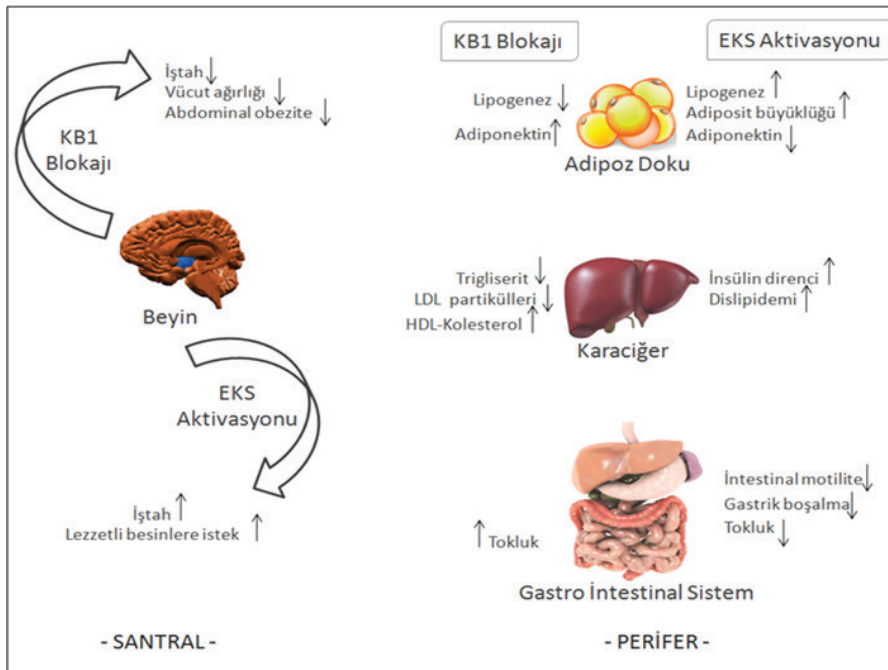
EKS: (i) kanabinoid reseptörler olan KB1 ve KB2, (ii) bunların endojen ligandları AEA ve 2-AG ve (iii) AEA ve 2-AG'nin oluşumundan ve yıkımından sorumlu olan, sadece nöronlarda değil aynı zamanda, beyaz adipositler, insulinoma hücreleri ve pankreas gibi periferik hücrelerde de bulunan enzimlerden oluşmaktadır (15-17). EKS, leptin ve ghrelin gibi anoreksijenik ve oreksijenik hormonların dahil olduğu karmaşık bir sinyal ağı üzerinden hem santral hem de periferik düzeylerde besin

alımının ve enerji harcamasının düzenlenmesine katılmaktadır (Şekil 4) (3). EKS'nin enerji metabolizmasındaki etkisi, KB1 reseptörlerinin genetik ve/veya farmakolojik olarak bozulmasını takiben, besin alımındaki ve vücut ağırlığındaki azalmanın enerji alımının kısıtlanması sonucunda gözlenebilecek ağırlık kaybından daha fazla olması ile belirlenmiştir (18). Ayrıca, obez hayvanlarda ve bireylerde KB1 reseptörü bloke edildiğinde ağırlık kaybından kısmen bağımsız olarak düşük HDL-C, yüksek glukoz ve insülin düzeylerinin normal düzeylere geldiği saptanmıştır (18-20).

Bu veriler, KB1 reseptörlerini eksprese eden adi-poz doku, pankreas, karaciğer ve iskelet kası gibi enerji dengesini kontrol eden hücrelerde ve dokularda EKS'in varlığını göstermektedir (16-18, 21,22).

### Endokanabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Diyabet

Dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen temel hormonlardan biri olan insüline, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) biyolojik yanıtının azalması insülin direnci olarak tanımlanmaktadır (23). İnsülin direnci, birçok organ siste-



**Şekil 4.** Endokanabinoid sistemin merkezi sinir sistemi ve bazı periferik dokulardaki etkileri, [Davis ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (3)]. EKS: Endokanabinoid sistem, KB1: Kanabinoid reseptör 1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

mini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan karmaşık hücresele bir bozukluktur. Ayrıca, insülin salınımı, insülin etkisi veya bu etmenlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olan tip2 diyabet gelişiminin altında yatan temel sorunlardan biridir (24). Kanabinoid reseptörlerin endojen ve/veya eksojen kaynaklı kanabinoidler tarafından uyarılarak adipoz dokuda, karaciğerde, pankreasta ve kas dokusunda etkili olması insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır (3).

Adipoz dokuda kanabinoid reseptörlerin uyarılması ile lipoprotein lipaz aktivitesi artmakta böylelikle lipogenez başlamaktadır. Yağ kütlelerinin artması, serbest yağ asit miktarının uygunsuz olarak artmasına, bu durum da dokularda insülin direnci gelişmesine yol açabilmektedir (25). Buna ek olarak, endokanabinoidler hipotalamusta KB1 reseptörünü aktive ettiklerinde obez ratlarda besin alımını arttırarak aşırı beslenmeye neden olabilmektedir (26). Adipoz dokuda ise KB1 reseptörleri insülin duyarlılığını arttıran bir adipositokin olan adiponektin üretimini azaltarak insülin direncine yol açabilmektedir (27). Yapılan bir çalışmada, KB1 uyarıldığında adipositlere GLUT4 tarafından taşınan glukoz miktarında artış olduğu, KB1 inhibe edildiğinde ise tam tersi bir durum olduğu gözlenmiştir (28). Buna ek olarak, obez bireylerde endokanabinoidlerin daha fazla miktarda olduğu ve KB1 aktivasyonunun hem nöral hem periferel de dokularda oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Obezlerde endokanabinoid düzeyinin artmasına neden olan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bozulmuş FAAH ekspresyonunun veya aktivasyonunun bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir (9,29). Bu sonuçlar, adipoz dokudaki değişikliklerin insülin duyarlılığındaki farklılıkların bir parça nedeni olabildiğini, obez bireylerin tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşımalarında EKS'nin de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Adipoz dokudaki mekanizmaya benzer bir şekilde, KB1 reseptörlerinin karaciğerde de lipogenezi hızlandırarak hepatik insülin direncine, lipoliz ile trigliserit ve VLDL-C düzeyini arttırması nedeniyle de dislipidemiye neden olduğu öne sürülmekte-

dir (30,31). Ayrıca lipid metabolizmasına katılan ve karaciğerde de üretilen peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler (PPAR) ile lipid kaynaklı olan endokanabinoidler arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (32). PPAR'lar, yağ asidi ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen güçlü transkripsiyon etmenleri ve diyet lipid sensörleridir (33). PPAR- $\gamma$  lipid metabolizmasının, insülin duyarlılığının ve glukoz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. AEA ve 2-AG endokanabinoidlerinin araşidonik asitten oluştuğu göz önüne alındığında, PPAR'lar ile ilişkileri önem kazanmaktadır. Yapılan bir çalışmada KB1 stimülasyonunun PPAR- $\gamma$ 'nın up-regülasyonunu izlediği ve bu regülasyonun hem KB1 içeriğinde hem de endokanabinoid düzeylerinde negatif yönlü etkisinin olduğu belirtilmiştir (16).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, KB1 ve KB2 reseptörlerinin pankreasta da bulunduğu, KB1'in temel olarak beta olmayan hücrelerde, KB2'nin ise tüm hücrelerde bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, AEA ve KB1 agonistinin glukoz ile uyarılan insülin salgısını engellediği saptanmıştır. Deney hayvanlarının pankreas adacıklarından izole edilen beta hücrelerinde KB1 ve KB2 reseptörlerinin uyarılması sonucunda da insülin salınımının baskılandığı gözlenmiştir (34).

EKS, adipoz doku, pankreas ve karaciğerdeki işlevlerinin yanında tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklardaki rolü nedeniyle sistemik insülin duyarlılığını belirleyen fizyolojik süreçleri kullanan iskelet kasında da çalışmaktadır (35). Buna bağlı olarak, EKS'nin kas dokusunda aşırı aktive olması ile beraber glukoz kullanımını ve oksidasyonunu azaltarak insülin direncine neden olduğu ifade edilmektedir (36). Obez farelerin kaslarında, KB1 antagonistinin oksijen tüketiminde ve glukoz kullanımında artışa neden olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, KB1 antagonistine maruz bırakılan insan kas miyotüplerinde glukoz oksidasyonu ile ilişkili enzimlerin RNA ekspresyonlarında artış gözlenmiş, AEA eklenmesi ile bu etkilerin azaldığı belirlenmiştir Adipoz doku ile iskelet kası arasındaki insülin direncinin gelişmesine neden olan bu negatif ilişkinin kısmen EKS tarafından yürütüldüğü öne sürülmektedir (38).

Çalışmalar henüz yetersiz olsa da, bu veriler endokanabinoidlerin adipoz dokuda, karaciğerde, pankreasta ve kas dokusunda glukoz ve insülin metabolizmasındaki rollerini göstermektedir. Genellikle KB1 reseptörleri inhibe edildiklerinde, besin alımında, vücut ağırlığında ve yağ kütlelerinde azalma, glukoz toleransında, ekzojen insülinlere glisemik yanıtta artma, açlık glukoz ve insülin düzeyinde azalma gözlenmiştir (39). Ancak bir bireyin diyetine bağlı olarak endokanabinoid sistemin glukoz metabolizmasını ne ölçüde düzenlediği hala merak konusudur. Çünkü hiperglisemi, obezite ve kardiyovasküler riski arttıran beslenme tarzının EKS'nin işlevi üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır (40). Ancak, enerji dengesinin bozulması durumunda, KB1 reseptörünün ya da endokanabinoid düzeylerinin artmasına bağlı olarak EKS'nin aşırı düzeyde aktive olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bu aktivasyon hem hipotalamusta (41) hem de yüksek yağlı diyet ile beslenen hayvanların karaciğerinde, pankreasında, epididimal adipoz doku gibi periferel dokularda ve obez hastaların visseral yağ ve kan dokularında meydana gelmektedir (9,16,29). Obez bireylerde KB1 reseptörünün bloke edilmesi sonucunda vücut ağırlığının azalması (18), EKS'nin obezite ve hiperglisemiye eşlik eden bazı metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğunu göstermektedir (9,16). Bu durum, AEA ve 2-AG'nin, tip 2 diyabetli bireylerde artmasıyla da desteklenmektedir (16).

Sonuç olarak, deney hayvanlarıyla (22,42) ve insanlarla (19,20) yapılmış klinik çalışmalar, KB1 reseptörünün inhibe edilmesinin yağ ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olduğu böylelikle, obez ve/veya tip 2 diyabetlilerde ağırlık kaybının sağlandığı, hipergliseminin, ilerlemiş insülin direncinin ve hiperinsülineminin düzeldiği saptanmıştır. Ancak KB1 antagonisti olarak piyasaya sürülen ilaçların ciddi psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete, irritabilite, intihara teşebbüs, baş ağrısı ve sersemlik gibi) ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle FDA tarafından satışı yasaklanmıştır (43). Yüksek yağlı diyetin ve diyete bağlı obezitenin, endokanabinoidlerin ve KB1 reseptörlerinin miktarını arttırdığı göz önüne alındığında diyetin yağ miktarı ve yağ asidi örüntüsünde değişiklik yapmak gibi yeni terapötik stratejilerin, EKS'yi etkileyerek insülin direncini

ve diyabet gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (29,44).

### Yağ Asitlerinin Endokanabinoid Sistem Üzerine Etkisi

Endokanabinoidlerin, besin alımının düzenlenmesinde ve enerji dengesinin sağlanmasında kritik bir rolü olduğu gibi beslenme tarzının veya beslenme örüntüsünün de endokanabinoid düzeyi üzerinde etkileri bulunmaktadır (1,45). Doymuş yağ asitleri alımı ile insülin direnci gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmekle birlikte yüksek yağlı diyete bağlı EKS'nin aşırı bir şekilde uyarılmasının da insülin direnci ve diyabet gelişme riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk etmeni olan insülin direnci, EKS'nin aktivasyonunun artması ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişkide, karaciğerde KB1'in aracılık ettiği insülin inhibisyonunun rolü olduğu ifade edilmektedir (46).

Diyetle alınan yağ asitlerinin, endokanabinoidler üzerindeki etkilerini araştıran pek çok çalışma birbirini destekler niteliktedir. Şöyle ki yüksek n-6 yağ asidi içeriğine sahip olan diyetlerin (enerjinin %36-%60 veya vücut ağırlıklarının %0.5'i kadar) belirli bir süre (7 gün-14 hafta) tüketilmelerini takiben deney hayvanlarının karaciğerlerinde ve beyinlerinde AEA, ayrıca beyinde toplam fosfolipidlerin yağ asitleri düzeylerinde değişiklik olmadan 2-AG ve OEA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (29,47). Yapılan bir çalışmada, araşidonik asit ile zenginleştirilmiş bir diyetin, incebağırsak lipidlerinde (hem fosfolipid hem de triaçilgliserol) araşidonik asit miktarını arttırdığı ve jejenumda 2-AG ve AEA düzeylerini iki katına çıkardığı saptanmıştır (19). Jeong ve arkadaşları (48) yaptıkları bir çalışmada, yağ içeriği yüksek bir diyet veya alkol tüketilmesi durumunda, karaciğer dokularında endokanabinoidlerin miktarının ve KB1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını saptamışlardır. Matias ve arkadaşları (32) yüksek yağlı diyetin, daha önce belirlenen bazı doku ve organlar dışında böbrek ve kalpte de endokanabinoid düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca diyetin yağ asit örüntüsüne göre endokanabinoidlerin türünün, artmaya başlama süresinin ve de-

recesinin söz konusu dokularda değiştiğini ifade etmişlerdir.

Starowicz ve arkadaşları (31), vücutta yağ birikimi, hiperglisemi ve EKS'nin metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere deney hayvanlarını 14 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle (enerjinin %49'u) ve standart diyetle (enerjinin %10.9'u) beslemişlerdir. Araştırma sonucunda yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin üç hafta içinde hiperglisemik duruma geldikleri ve on dört haftalık çalışma boyunca vücut yağ miktarlarının arttığı gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyet, AEA ve 2-AG düzeylerini pankreasta arttırmış, ancak subkutan yağ dokuda azaltmıştır. Bu çalışma, diyet yağlarının EKS üzerindeki düzenleyici rolünü göstermesine rağmen, değişikliklerin endokanabinoid düzeylerindeki artışa mı yoksa hiperglisemi ve vücut yağı artışına verilen yanıtı mı bağlı olduğu net değildir. Ancak, diyet yağ asitlerinin EKS'yi, KB1 ve KB2 reseptörleri veya endokanabinoid sentezini ve indirgenmesini yöneten enzimlerin gen regülasyonu yoluyla etkilediği düşünülmektedir (49).

Farklı yağ asitlerinin endokanabinoid düzeyleri üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında, araşidonik asit ile beslenen ratların ince bağırsaklarında, beyinlerinde ve karaciğerlerinde AEA ve 2-AG düzeylerinin, n-3 yağ asitleri ile beslenen ratlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (47). Araşidonik asidin endokanabinoid düzeyi üzerindeki olumsuz etkisinin aksine, dokosaheksaenolik asit (DHA) ile beslenen farelerin beyinlerinde 2-AG düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük ve DHA'dan yoksun diyet tüketenlerin beyinlerinde 2-AG düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (48). n-3 yağ asitleri tüketimi, AEA ve 2-AG sentezinin azalmasını sağladığı için EKS aktivasyonunun azalmasına neden olabilmektedir (13). Böylelikle, GLUT stimülasyonunun artması ile kandan kasa daha iyi bir glukoz klirensi olacağı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak Kim ve arkadaşları (28) obez bireylerin diyetine n-3 yağ asitlerinin eklenmesi ile iskelet kasına glukoz girişinde artma ve hiperglisemi ile ilişkili insülin direncinde bir azalma olacağı ve sonuçta EKS'in yeniden düzenlenebileceği hipotezini ortaya atmışlardır.

Diyetle alınan araşidonik asit ve DHA, AEA ve 2-AG düzeylerini ya doğrudan beyin dokularında endokanabinoidlerin yeniden sentezi için yağ asidi substratı sağlayarak ya da nöral membranlarda N-açilfosfatidiletanolaminlerin öncüsü olan araşidonik asit düzeylerini arttırarak/azaltarak düzenlemektedir (13). Wood ve arkadaşları (50) DHA'dan zengin bir diyetin, sadece iki haftada farelerin plazmalarında ve beyinlerinde DHA, EPA, dokosaheksaenoletanolamin ve 2-eikosapentaenolgliserolü önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca, diyetle alınan DHA'nın, beyindeki ve plazmadaki araşidonil ve oleoil homologlarına karşı DHA ve EPA lehine olarak, N-açiletanolamin ve gliserol-ester metabolitlerini arttırdığı bulunmuştur. DHA'nın kısa bir süre içinde EKS'yi etkilemesi terapötik amaçlar için kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Çünkü endokanabinoid agonistlerinin endojen düzeylerinin diyet n-6/n-3 yağ asitleri oranından etkilendiği gösterilmiştir (50). Yaşam tarzı müdahalelerinin doğrultusunda, Batetta ve arkadaşları (51), krill yağı tüketiminden gelen n-3 yağ asitlerinin membran fosfolipidlerinde birleşmesiyle, AEA'nın visseral yağ dokusunda, karaciğerde ve kalpte azalmasına neden olabileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda inflamatuvar uyarı ile görülen makrofaj tepkisinin kontrol diyeti ile beslenen farelere oranla önemli derecede azaldığı bulunmuştur. Sonuçta, KB1 aktivitesindeki azalmanın muhtemelen n-3 yağ asidi tüketimine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu durum, Zucker ratlarını düşük miktarda krill yağı ile besleyen DiMarzo ve arkadaşları (52) tarafından da desteklenmiştir. Ayrıca, ratların beyin fosfolipidlerinde DHA düzeyinin artması ile 2-AG miktarının azaldığı ve bu değişikliklerin metabolik sendrom bulgularını düzelttiği saptanmıştır (51).

Sonuç olarak, hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, dokulardaki endokanabinoid düzeylerinin membran fosfolipidlerinin yapısındaki öncü araşidonik asidin bulunmasından ve diyet yağ asitlerinden önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, hem biyosentez hem de degrade enzimlerinin ekspresyonlarındaki disregülasyon, pankreas ve subkutan yağ dokuda gözlenen endokanabinoid düzeylerindeki değişikliklerin en azından bir kısmından sorumlu gibi görülmekte-

dir (17). Obezitenin ve hipergliseminin EKS enzimleri üzerindeki etkilerinin altında yatan temel neden, endokanabinoid düzeylerini kontrol eden leptin, insülin, glikokortikoidler ve muhtemelen ghrelin gibi metabolik hormonların düzeylerindeki ve aktivitelerindeki değişiklikler olabilir (32). Ayrıca besin tüketimini veya eksikliğini takiben ince bağırsakta AEA düzeylerindeki değişiklikler, anabolik veya katabolik enzimlerin aktivitesindeki değişikliklerden ziyade biyosentetik substratın varlığı ile ilişkilidir (44). Bu durumun beyinde ve adipoz dokuda da benzer olması, diyetin yağ asidi bileşiminin periferik endokanabinoid düzeylerini etkilediği hipotezini desteklemektedir (32).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Endokanabinoidlerin vücutta neredeyse tüm metabolik sistemlerin düzenlenmesindeki rolleri giderek ilgi odağı olmaya başlamıştır. Ancak, düzenleyici mekanizmalarının kapsamı tam olarak anlaşılamamıştır. Reseptör agonist ve antagonistlerinin gelişmesine olanak tanıyan çalışmalar endokanabinoid sistemin çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki potansiyel etkileri üzerine odaklanmıştır. Pankreasta insülin üretimi ile kas ve adipoz dokuda glukoz kullanımı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle insülin direncinin ve diyabetin altında yatan akut ve kronik olaylarda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde endokanabinoid miktarının yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Buna bağlı olarak son yapılan çalışmalar endokanabinoid reseptörleri inhibe eden ajanların keşfine yönelik olmuş ancak bulunan ilaçlar yan etkileri nedeniyle beklediği ilgiyi görememiştir. Yüksek yağlı diyet tüketimini takiben düzeyleri yükselen endokanabinoidlerin EKS'nin aktivasyonunu arttırmasına bağlı olarak diyet yağları ve EKS arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Deneysel çalışmalarda, açlığın ve beslenmenin adipoz dokuda, karaciğerde, pankreasta, kas dokusunda, beyinde ve ince bağırsaklarda endokanabinoid düzeyleri üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Ancak, yağ asitleri gibi spesifik besin öğelerinin endokanabinoid sistem üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Temel endokanabinoidler olan AEA ve 2-AG'nin araşidonik asitten sentezlenmesi, işlevlerinin hücrel araşidonik asit ile yakından

ilişkili olduğunu ve belki de diyetin düzenlenmesine karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışma sayısı az olmakla birlikte sonuçlar birbirleri ile tutarlılık göstermektedir. Ancak genel olarak, endokanabinoid üretiminin araşidonik asit tüketimi ile artabildiği, n-3 yağ asitlerinin tüketimi ile azalabildiği ileri sürülmüştür. Bu gözlemlerin klinik çalışmalarla da desteklenmesi, diyetin n-6/n-3 yağ asidi oranlarının tekrar gözden geçirilmesi amaçlanmalıdır. Bununla birlikte diyet örüntüsünün EKS üzerindeki potansiyel etkileri üzerine klinik çalışmalar yapılmalıdır.

*Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Carr TP, Jesch ED, Brown AW. Endocannabinoids, metabolic regulation, and the role of diet. *Nutr Res* 2008;28:641-650.
2. Scheen AJ. The endocannabinoid system: a promising target for the management of type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci* 2009;10:56-74.
3. Davis SN, Perkins JM. Role of the endocannabinoid system in management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Endocr Pract* 2007;13:790-804.
4. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001;178:101-106.
5. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
6. Horvath B, Mukhopadhyay P, Hasko G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol* 2012;180:432-442.
7. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2004;4:29-78.
8. Jorge P. The endocannabinoid system and the regulation of energy metabolism. *Diabetes care. Supplement* 2006;1-23.
9. Blüher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-3060.
10. Lu D, Dopart R, Kendall DA. Controlled downregulation of the cannabinoid CB1 receptor provides a promising approach for the treatment of obesity and obesity-derived type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones* 2016;21(1):1-7.
11. Iranmanesh A, Rosenstock J, Hollander P. SERENADE: rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:230.



12. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37.
13. Hansen HS, Moesgaard B, Hansen HH, Petersen G. N-Acylethanolamines and precursor phospholipids - relation to cell injury. *Chem Phys Lipids* 2000;108:135-150.
14. Naughton SS, Mathai ML, Hryciw DH, McAinch AJ. Fatty Acid modulation of the endocannabinoid system and the effect on food intake and metabolism. *Int J Endocrinol* 2013; 361895.
15. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996;384:83-87.
16. Spoto B, Fezza F, Parlongo G, Battista N, Sgro E, Gasperi V, et al. Human adipose tissue binds and metabolizes the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Biochimie* 2006;88:1889-1897.
17. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocillis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3171-3180.
18. Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R345-353.
19. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
20. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study G. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.
21. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, Group RI-DS. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-1672.
22. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier MP, Laborde C, Baron JF, et al. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006;126:177-187.
23. Wang L, Liu J, Harvey-White J, Zimmer A, Kunos G. Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1393-1398.
24. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61:778-779.
25. Vettor R, Pagano C. The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:51-63.
26. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jari Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-825.
27. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
28. Jeffrey Kim YL, Bruce A. Watkins. Endocannabinoid signaling and energy metabolism: A target for dietary intervention. *Nutrition* 2011;27:624-632.
29. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-1305.
30. Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology* 2011;53:346-355.
31. Starowiec KM, Cristino L, Matias I, Capasso R, Racioppi A, Izzo AA, et al. Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:553-565.
32. Matias I, Petrosino S, Racioppi A, Capasso R, Izzo AA, Di Marzo V. Dysregulation of peripheral endocannabinoid levels in hyperglycemia and obesity: Effect of high fat diets. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286:S66-78.
33. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:341-367.
34. Nakata M, Yada T. Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca<sup>2+</sup> oscillation in islet beta-cells via CB1 receptors. *Regul Pept* 2008;145:49-53.
35. Bermudez-Silva FJ, Suarez J, Baixeras E, Cobo N, Bautista D, Cuesta-Munoz AL, et al. Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia* 2008;51:476-487.
36. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136:550-557.
37. Maccarrone M, Bab I, Biro T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:277-296.
38. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:183-187.
39. Cavuoto P, McAinch AJ, Hatzinikolas G, Cameron-Smith D, Wittert GA. Effects of cannabinoid receptors on skeletal muscle oxidative pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2007;267:63-69.
40. Kutluay-Merdol T, Alphan E, Hincal F. Endocannabinoid sistem kardiyovasküler risk faktörleri yönetiminde yeni bir tedavi hedefi olabilir mi? *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2008;8(2):169-178.
41. Nogueiras R, Rohner-Jeanrenaud F, Woods SC, Tschop MH. The endocannabinoid system and the control of glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:147-151.
42. Cote M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Almeras N, Despres JP, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:692-699.
43. Cleland SJ, Sattar N. Does rimonabant pull its weight for type 2 diabetes? *Lancet* 2006;368:1632-1634.
44. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant

- on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1547-1560.
45. Monteleone AM, Dimarzo V, Monteleone P, Dalle Grave R, Aveta T, Ghoch ME, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr* 2016;55:1799-1805.
  46. Liu J, Zhou L, Xiong K, Godlewski G, Mukhopadhyay B, Tam J, et al. Hepatic cannabinoid receptor-1 mediates diet-induced insulin resistance via inhibition of insulin signaling and clearance in mice. *Gastroenterology* 2012;142:1218-1228 e1211.
  47. Hanus L, Avraham Y, Ben-Shushan D, Zolotarev O, Berry EM, Mechoulam R. Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. *Brain Res* 2003;983:144-151.
  48. Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Batkai S, Mukhopadhyay P, et al. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008;7:227-235.
  49. Tsuyama S, Oikawa D, Yamasaki Y, Takagi S, Ando H, Furuse M. Expression of endocannabinoid synthetic enzyme mRNAs is correlated with cannabinoid 1 receptor mRNA in the mouse brain. *Nutr Neurosci* 2007;10:45-50.
  50. Wood JT, Williams JS, Pandarinathan L, Janero DR, Lammi-Keefe CJ, Makriyannis A. Dietary docosahexaenoic acid supplementation alters select physiological endocannabinoid-system metabolites in brain and plasma. *J Lipid Res* 2010;51:1416-1423.
  51. Batetta B, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, et al. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *J Nutr* 2009;139:1495-1501.
  52. Di Marzo V, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, et al. Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not N-acyl ethanolamine levels in the brain of obese Zucker rats. *Int Dairy J* 2010;20:231-235.