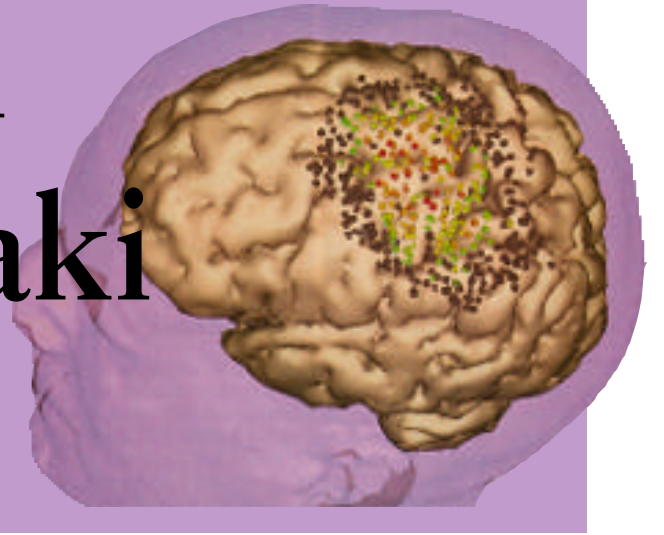


Beynimizin Şişmanlıktaki Rolü



Yediğimiz yemeklerin bileşimi ve miktarı sürekli değişir. Bu değişimde duygularımız, içinde bulunduğumuz çevre, günün saati, kolaylık ve fiyat rol oynar. Bunlar biyolojik olmayan öğelerdir. Besin alımı kişiden kişiye ve aynı kişide bile durmadan değişir ve her zaman enerji sarfına paralel gitmez. Fakat birçok yemek gözönüne alınırsa, vücudun depolanan yağla enerji sarfı arasında bir denge kurduğu anlaşılır. Vücut bu dengeyi inceden inceye kontrol eder; buna "enerji homeostazi" (enerjiyi aynı düzeyde tutmak) deniliyor. Son yıllarda insanlarda tek gene bağlı (monogenik) birçok şişmanlık şekli bulundu; bu keşiflerde farelerde şişmanlığa yolaçan mutasyonların incelenmesi çok yardımcı oldu. Fare ve insan şişmanlıkları arasında büyük benzerlikler var. Besin alımını kontrol eden moleküllerin bulunması şişmanlık tedavisinde yeni umutlar yarattı.

Enerji Homeostaz Modeli

Bir süre aç kalan insan neden fazla yemek (hiperfaji) gereksinimi duyuyor? 1953'te bir araştırmacı şu varsayımı ileri sürdü: Vücutta yağ depolarının artışı, beyne baskılayıcı uyarılar yollayarak besin alımını azalttırır. Vücut yağ depoları açlık sonucu azalınca, bu baskılayıcı etki kaybolur; iştah artar ve enerji açığı (alınan ve harcanan kaloriler arasındaki fark) kapatılana kadar besin alımı artar. Yirmi yıl sonra başka araştırmacılar farklı bir görüş öne sürdüler: Yemek sırasında, mide-bağırsak sisteminin salgılanan "doyma faktörleri" beyinde baskılayıcı bir etki yaparak yemeğin sona ermesini sağlarlar.

Yağ Doku Sinyalleri: Leptin ve İnsülin

Pankreas hormonu insülin, kandan beyne geçerek besin alımını azalttırır. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda da, leptin denen ve açlık hissini baskılayan hormondan

yoksun farelerde görülen aşırı yeme ve şişmanlama hastalığının, yağ dokusunun salgıladığı leptin hormonunu yapan genin mutasyonuna bağlı olduğu anlaşıldı; bu farelerde mutasyon sonucu iştah azaltıcı leptin geni yokolmuştu ve bu durum çekinik (resesif) kalıtımla gelecek kuşaklara geçiyordu; bu nedenle farelerin iştahı olağanüstü artmıştı. İnsülin ve leptinin kandaki düzeyleri yağ doku miktarıyla doğru orantılıydı ve bu iki hormon, beyne kandaki düzeyleriyle doğru orantılı olarak giriyordu. Beyindeki sinir hücrelerinde insülin ve leptin almaçları vardır; bu iki hormonun doğrudan beyne verilmesi iştahı azaltır; azalmalarıysa iştahı artırır.

Bedende depolanan yağ arttıkça vücut hücrelerinin insüline duyarlılığı azalır; buna "insüline karşı direnç oluştu" denir. Bu durumu gidermek için hem açken, hem de tokken kandaki insülin düzeyi artar; çünkü insüline duyarlılık azaldığında, kandaki glukoz düzeyi ancak artmış insülinle normal tutulabilir. Kanda artan insülin glukoz düzeyini normal tutamazsa, hastada "2. tip şeker hastalığı"

oluşur. Bu, kalıtsal olabilen, 40 yaşından sonra başlayan, şişman kimselerde daha sık görülen ve insülin gerektirmeyen şeker hastalığıdır. "1. tip şeker hastalığı" ise çocuk ve gençlerde olur; şişmanlıkla ilgili değildir ve insülin gerektirir. Yağ depoları arttıkça kanda artan insülin beyne etki yaparak iştahı azaltır ve böylece kilonun daha fazla artmasını önler.

Leptin için durum farklı. Leptin salgısını belirleyen şey, yağ dokusunun miktarı değil, yağ hücrelerinde insülin etkisiyle glukoz kullanımının artışı. Bu nedenle, ani açlıklarda vücut yağ depoları tüketilmeden çok önce kanda leptin düzeyi düşer. Leptin beyin üzerinde iştah azaltıcı etki yaptığından da, leptinin azalması iştahı arttırarak yağ depolarının erimesini önler.

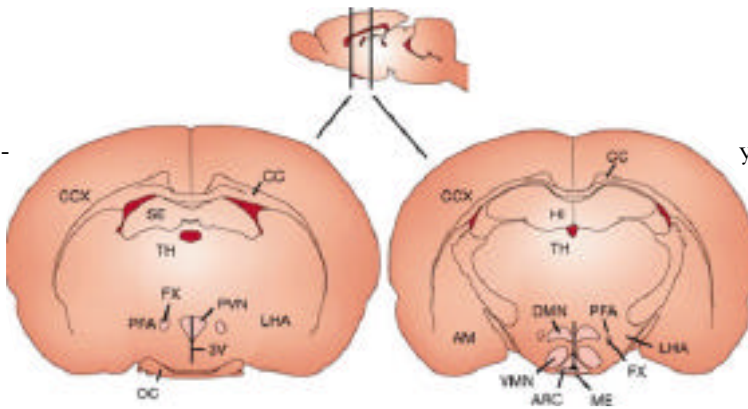
Enerji homeostazında, leptin insülininden çok daha önemlidir. Örneğin insülin eksikliği şişmanlık yapmaz; fakat leptin eksikliği, insülin düzeyi yüksek olsa da, aşırı yeme ve ileri derecede şişmanlığa neden olur. Olay aslında daha karmaşıktır. İnsülin bir yandan yağ depolarını, bir yandan da iştah azaltıcı leptin sente-

zini artırır. Yağın depolanması insülin gerektirdiğinden, insülin yokluğunda, aşırı besin alınsa bile kilo alınmaz. Örneğin kontrolsüz şeker hastalığında (insülin azlığı) hem sıçanlarda, hem de insanlarda yağ depoları ve leptin azalır. Alınan aşırı kaloriler yağ yerine glüköze çevrilir ve bu glüköz idrarla dışarı atılır. Bu çeşit insülini ve leptini azalmış şeker hastalarında "şeker hastalarının aşırı yemesi" (diyabetik hiperfaji) oluşur; bu, insülin ve leptinin beyin üzerindeki iştah azaltıcı etkisinin kaybolmasına bağlıdır. İnsülin eksikliğine bağlı şeker hastalığı olan sıçanlarda, leptin enjekte edilmesi, kan leptin düzeyini artırarak (insülini arttırmadan) aşırı yemeyi önler.

Bazı şişman insanlarda plazma leptin düzeyinin artmış bulunması, bu kişilerde leptine direnç olduğu varsayımını doğurdu. Bu gibi şişman hastaların beyni leptine duyarsızdı ve leptin tedavisi sonuç vermiyordu. Leptin almaçları mütasyona uğramış sıçan ve farelerle, şişman farelerde leptine direnç olduğu gösterildi.

Kan-beyin barajının endotel hücreleri leptine geçirgen değilse, leptin beyin hücrelerarası sıvısına girerek nöronlar üzerindeki leptin almaçlarına bağlanamaz; leptine direncin bir nedeni budur. Kan-beyin barajında bulunan endotel (damar

Yağ hücrelerince salgılanan leptinin ve pankreasın iç salgısı olan (ve yağ depolarıyla orantılı olarak salgılanan) insülinin merkez sinir sistemindeki besin alma ve enerji sarfetme alanlarını etkileyişi. Leptin ve insülin arkuat nukleusta (ARC) katabolik POMC/CART nöronlarını uyarır ve anabolik NPY/AGRP nöronlarını baskılar. Bu nöronlar PVN, PFA ve LHA'ya akson gönderirler. Hipotalamustan çıkan anabolik ve katabolik uyarılar arka beyindeki NTS'e (nucleus tractus solitarius) gelirler. NTS'e aynı zamanda karaciğer ve mide-barsak sisteminden doyma sinyalleri (örneğin (CCK=Kolesistokinin) erişir. Bu sinyaller vagus siniri ve sempatik sinirlerle NTS'e ulaşır. Doyma sırasında beyindeki anabolik yollar baskılanır ve katabolik yollar uyanır. Böylece doyulur ve yemek sona erer. Zayıflama diyetlerinde beyin sapındaki NTS'e gelen doyma sinyalleri zayıflar ve vücut besin alımını arttırmak ister. NTS'den beyin yan kütelerine de yollar gider; burada gösterilmemiştir.



Besin alımını ve yağ depolama sinyalini etkileyen hipotalamus bölgeleri. En üstte sıçan beyninin uzunlamasına kesiti; koku soğanı solda, arka beyin sağda. Beyin iki seviyeden kesilmiş. ARC= Arkuat nukleus, PVN= para-ventriküler nukleus, PFA=perifornikal alan, FX= forniks, LHA= lateral hipotalamik alan, VMN= ventromediyal nukleus, DMN= dorso-medyal nukleus, AM= amigdal (badem çekirdek), CC= corpus callosum (büyük bileşek=nasırsı cisim), CCX= beyin kabuğu, HI= hipokampus (denizati), ME= medyan eminens (orta çıkıntı), OC= optik kiyazma (görme sinirleri çaprazı), SE= septum (perde), TH= talamus, 3V=3. Karıncık

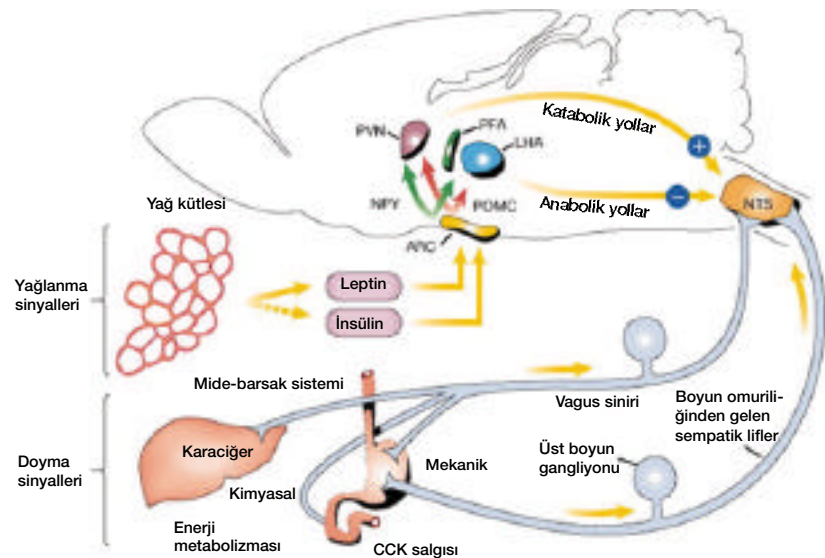
astar) hücrelerinde leptin almaçları vardır; bunlar leptini kandan beyne naklederler. Bu olayın aksamasının şişmanlık yapıp yapmadığı bilinmiyor; fakat BOS'da (beyin-omurilik sıvısı=beyni ve omuriliği çevreleyen sıvı yatağı) kana göre daha az leptin bulunması bu görüşü doğruluyor.

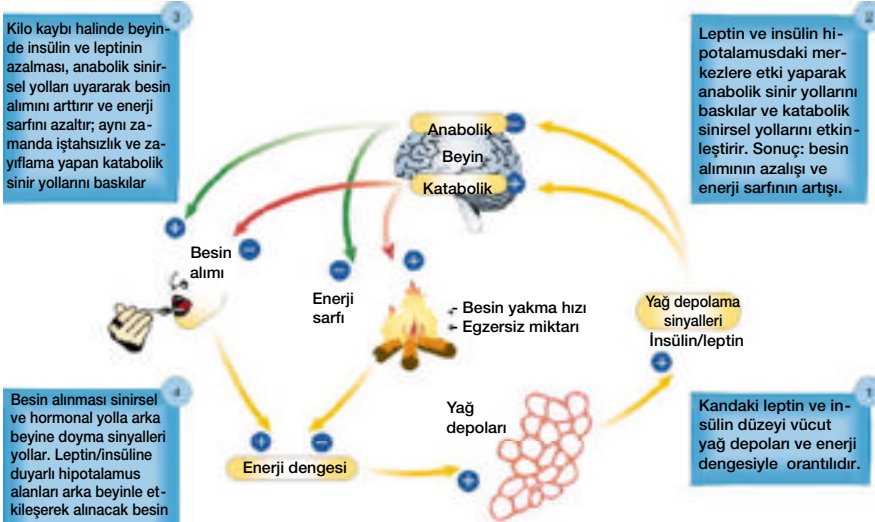
Beyinde Yağ Dokusunu Etkileyen Nöropeptidler

Beyindeki kısa aminoasit zincirlerinden biri olan nöropeptid Y (NPY) besin alımını artırır. Sıçanlarda beyin yan karıncıkları içine

ya da hipotalamusa direkt olarak NPY verilmesi, besin alımını çok artırırken enerji harcamasını azaltır ve aynı zamanda karaciğerin ve beyaz yağ depolarının yağ yapıcı enzimlerini etkinleştirir. Bunların sonucu olarak beyne sürekli ya da sık aralıklarla NPY verilmesi, kolayca şişmanlığa neden olur.

Ayrıca leptinin, arkuat (arkası) çekirdekte NPY genini baskılaması ya da NPY'nin genetik olarak etkisizleştirilmesi leptin yoksunu farelerde aşırı yeme ve şişmanlığı azaltır. Bundan anlaşılan, leptin eksikliğinin etkin olabilmesi için NPY sinyalini gerektirir. İnsülin eksikliği olan şeker hastalarında görülen aşırı yeme, hipotalamusta NPY sentezinin ve salgılanmasının artışına paralel gider ve bu cevap beyne veya deri altına insülin vermekle bloke olur. Enerji homeostazında en önemli ve en karmaşık olan melanokortin sistemidir. Melanokortinler, örneğin bir melanosit etkinleştirici hormon (MSH) melanokortin almaçlarına yapışır. MC3 (melanokortin 3) ve MC4 (melanokortin 4) almaçlarının genleri yalnız beyinde etkin hale geçerler. MC'lerin sentetik benzerleri besin alımını azaltır, sentetik karşıtlarıysa besin alımını artırır. Farelerde MC4 almacının yokluğu aşırı şişmanlık ve aşırı yemeye neden olur. Demek ki MC4 almaçları besin alımını ve vücut yağ kütlelerini artırır.





Vücut yağ depolarının besin alımını etkileyişi: Leptin ve insülin yağ depolama sinyalleri olup vücut yağ depolarıyla orantılıdır; bu hormonlar hipotalamusta katabolik (besin yakıcı) sinir yollarını uyurup anabolik (besinlerin yakılmasını önleyici) sinir yollarını baskırlar. Bu yolların enerji dengesi (alınan kaloriyle sarfedilen enerji arasındaki fark) üzerinde birbirine karşı etkileri vardır. Yağ depo edilip edilmeyeceğini enerji dengesi belli eder.

Hipotalamusta Nöropeptid Sinyalleri

60 yıl kadar önce beyin harabiyeti ve beyin uyarılması yollarıyla besin alımını ve vücut ağırlığını en çok arttıran merkezin hipotalamus olduğu gösterildi. Hipotalamusta bir "doyma merkezi" (VMN=Ventromedyal nukleus) ve bir de "acıma merkezi" (LHA=Lateral hipotalamik alan) olduğu biliniyordu. Doyma merkezinin elektrikle uyarılması besin alımını azaltıyor ve bu merkezdeki hasar aşırı yeme ve şişmanlık yapıyordu. Acıma merkezinin elektrikle uyarılmasıysa, aşırı yemeye neden oluyordu. Enerji homeostazında rol oynayan özel nöron altkümelerini tanıdıkça, besin alımını ve kiloyu kontrol eden özel "merkezler" bulunduğu düşüncesi terk edildi. Bunun yerini vücudun yakıt depolarından gelen girdilerle bütünleşmiş sinir devreleri aldı.

Doyma Sinyalleri Yemek Miktarını Kontrol Eder

Enerji homeostazını sağlamak için yemeklerin miktarı ve/veya sıklığı kontrol edilmelidir. Yemeğe son verilmesini doyma sinyalleri sağlar. Yemeğe başlamayı birçok iç ve dış faktör etkiler (ruhsal durum, günün za-

manı, besinin hazır ve lezzetli oluşu ve çevrenin etkileri). Yemeğin bitirilmesi biyolojik olarak belirlenir. Genellikle yemek miktarını vücut yağ depoları belirler.

Beyne nöropeptid Y verildikten sonra fareler sık değil, fakat çok yerler. Buna karşılık leptin verilmiş farelerde de yemek sayısı değişmez; fakat her öğünde yenilen yem azalır. Öyle anlaşılıyor ki, enerji homeostazında rol oynayan sinyaller yemeklerin sayısını değil, miktarını etkiliyorlar. Doyma merkezi hipotalamus değildir. Yemek yendikten sonra, doyma sinyalleri üst arka beyne vagus sinirinin getirici lifleriyle ulaşır ve ayrıca mide-üstbağırsak sisteminden gelen sinir lifleri omuriliğe gelir. Midebağırsak sisteminden gelen veriler, beyin sapının alt bölümündeki "nucleus tractus solitarius"a (NTS)'a gelirler; bu çekirdek mide-bağırsak sistemi ve iç organlardan gelen uyarıları, örneğin tat duyusunu da alır. NTS'ye şuralardan doyma sinyalleri gelir: besin sindirimi sırasında ince bağırsak ve mideden gelen mekanik ve kimyasal sinyaller, karaciğerde enerji oluşmasından gelebilecek sinirsel uyarılar ve besinin ince bağırsakların nöro-endokrin salgı sistemini uyarmasıyla kana verilen kolesistokininin (CCK) artışı.

Doymanın arka beyinle ilgisi olduğu kesindir; örneğin leptin ve insülin, CCK'nın doyurucu etkisini artırır. Bunlar vagus sinirinden gelen

uyarılar karşı NTS nöronlarını duyarlı kılarlar.

Son zamanlarda leptinin CCK'nın NTS nöronlarını uyarıcı etkisini arttırdığı gözlemlendi.

Ama NTS nöronlarının önbeyinden gelen doyma sinyallerini bütünleştirdiği de düşünülüyor. NTS nöronları, PVN gibi önbeyin alanlarıyla karşılıklı bağlantı yapmıştır. Doyma ve enerji homeostazı birden çok beyin alanını içerir. Ayrıca NTS'de hem leptin gibi açlık baskılayıcı, hem de POMC gibi uyarıcı nöronların bulunuşu enerji homeostazında hem önbeyin hem de arka beyin rol oynadığını gösteriyor.

Tedavi

Melanokortin azalışına bağlı şişmanlık, melanosit almacı etkisi gös- teren ilaçlarla tedavi edilebilir.

Örneğin POMC (vücudumuzun oluşturduğu morfinlerin ve böbreküstü bezini uyarıcı hormonun ana molekülü) yapamayan farelerde oluşan şişmanlık MC4 almaç benzerleri tarafından tedavi edilebilir. leptin yoksunu fareler gibi kalıtsal olarak şişman olan insanlara leptin verilmesi, kiloyu azaltır. Fakat leptine dirençli şişmanlık, leptin tedavisine cevap vermez.

Melanokortin almaç eksikliğine bağlı şişmanlıklar, leptin ya da melanokortin almaç benzerleriyle tedavi edilemez. Görülüyor ki şişmanlığın fizyopatolojisini daha iyi anlamak yeni ilaçlar yaratabilecek. Şişman insanlara, tedavi için çeşitli şişmanlık giderici ilaçlar vermek gerekecek.

AGRP'nin kemiricilerde besin alımını arttırması, onun kanser ve AIDS'e bağlı zayıflamalarda ve anorexia nervosa hastalığında (ruhsal nedenlerle besin alımının çok azalması) kullanılabilmesi umudunu doğurmuş bulunuyor.

Bütün bunlar besin alımı ve enerji homeostazının incelenmesinin önemini ortaya koyuyor. Böylece hem zayıflama, hem de şişmanlık tedavi edilebilecek. Kilo azaltıcı ve arttırıcı hastalıkların tedavisine akan büyük paralar düşünülürse, bu araştırmaların zorunlu olduğu ortada.

Nature, 6 Nisan 2000
Çeviri: Selçuk Alsan