

Şişmanlığın Genleri

Son yıllarda ülkemizi de etkilemeye başlayan obezlik, modern dünyanın en yaygın sağlık sorunlarından biri haline geldi. Uzun bir süre obezliğin irade yetersizliği ve çok yiyip yeterince egzersiz yapmaktan kaynaklandığına inanıldı ve nedenin biyolojik olmaktan çok psikolojik olduğu ileri sürüldü. Hâlâ yaygın olan kanı da bu. Ancak elde edilen bilimsel veriler bu görüşün gerçeği tam yansıtmadığını, şişmanlığın yaşam tarzı yanında genlerin kontrolü altında olduğunu gösteriyor.



Arizona eyaletine bağlı Phoenix şehrinin güney sınırları boyunca uzanan ve ABD'den çok gelişmekte olan bir ülkeyi andıran bölge, yüzyıllardır burada yaşamakta olan Pima kabilesine ait. Genelde birbirinden uzak evlerin oluşturduğu tipik bir Pima kasabasında, tarım arazileri arasında etrafa serpişmiş evler, bazen bir kumarhane ve çoğu zaman da bir böbrek diyaliz merkezi dikkati çekiyor. Gila Nehri Yerlilerinden olan Pimalar pek çoğumuzun yaşayamayacağı bu çöllerde yetişebilen sınırlı sayıdaki bitkilerle beslenerek binlerce yıldır hayatta kalabilmişler. Dolayısıyla Pimaların vücutları yiyeceğin genellikle kıt olduğu bu şartlara uyum sağlamış durumda.

Ancak beyazların Pimaların bölgesine ulaşmasıyla Pimaların yaşamları alt üst olmaya başlamış. Beyazlar, Gila Nehri boyunca yerleşim merkezleri kurup nehrin sularını kullanmaya başlayınca nehrin ilerisinde bulunan Pima bölgesine akan su miktarı da giderek azalmış. Zaten çölde yapabildikleri sınırlı tarımla yaşamlarını sürdüren Pimalar su azalınca kendilerini açlığın kucağında bulmuşlar. Sayıları giderek azalmış. Bir süre sonra yardım etmek amacıyla Amerikan hükümeti Pimalara tonlarca un, şeker ve işlenmiş gıdalar dağıtmış. Yiyeceğin bol olduğu zamanlarda onu kıt zamanlarda kullanmak üzere depolamakta etkin hale gelmiş olan Pimaların vücutları yağ, un, şeker gibi enerjisi yüksek gıdalarla ve devamlı olarak beslenmeye başlayınca kısa sürede kilo almaya ve obezleşmeye başlamışlar. Amerikan yaşam tarzı ve yeme alışkanlıklarına uyum gösteren Pimalar bugün dünyadaki en obez topluluk unvanını taşıyor. Alınan aşırı kilolar çok sayıda hastalığı da beraberinde getirmiş; özellikle en başta "tip 2 diyabet" olmak üzere endüstrileşmiş ülkelerde çokça görülen hipertansiyon, kanser, artrit gibi hastalıklar bunların başında geliyor. Obezlik oranı Pimalar arasında %40-50'lere kadar çıkıyor. ABD genelinde ise 2009 yılı istatistiklerine göre bu oran %26. Böbrek diyaliz klinikleri de bu yüzden Pimaların yaşamlarının vazgeçilmez parçası haline gelmiş.

2006 yılında yayımlanan bir çalışma Pimaların durumu hakkında çok ilginç gerçekleri gün ışığına çıkardı. Amerikan Pima Rezervasyonu'ndan yüzlerce kilometre ötede bugünkü Kuzey Meksika'nın Sierra Madre dağlarında bir grup Pima yerlisi daha yaşıyor. Genetik, arkeolojik ve dilsel çalışmalar, çiftçilikle geçinen Meksika Pimalarının, genetik kuzenleri olan Amerikan pimalarından yaklaşık iki bin yıl önce ayrılmış olduklarını gösteriyor. Meksikalı Pimalar hâlâ toprağı tek bir atın çektiği tek bıçaklı bir pullukla işliyor, çamaşırlarını dere kenarında taşlara vurarak yı-



Thinkstock

kıyorlar. Çocuklar birkaç kilometre uzaktaki okullarına yürüyerek veya koşarak gidip geliyorlar. Diğer bir deyişle günlük yaşamları fiziksel aktivite ile dolu olarak geçiyor. Meksikalı Pimalar haftada 22 saat ağır fiziksel işler yaparlarken Amerikalı kuzenleri haftanın sadece iki saatini ağır işlere harcıyorlar.

Bu durumda şu sorgulamayı yapabiliriz: Eğer Amerikalı Pimaların obezlik problemi tamamen genlerden kaynaklanıyorsa, Meksikalı kuzenlerinin de obez olmaları beklenirdi. Ancak bulgular bu tezi desteklemiyor. Araştırmaya dahil edilen Meksikalı Pimaların ortalama ağırlıkları 72 kg iken Amerikalı kuzenlerinin ortalaması 98 kg idi. Tip 2 diyabet Meksikalı erkek Pimalar arasında %5,6 ve kadınlar arasında %8,5 iken bu rakamlar Arizona Pimaları için %34,2 ve %40,8 olarak saptandı. Araştırmacılar Meksikalı olup ancak Pimalarla bir akrabalığı olmayan bir grubu daha çalışmaya eklediler. Bu gruptaki erkeklerde tip 2 diyabet görülmezken kadınlarda bu oran %5 olarak ortaya çıktı. Diğer deyişle rakamlar yaş ve cinsiyete göre düzenlenince Amerikan Pimalarının Meksikalı Pimalardan 5,5 kat ve Pima olmayan Meksikalılardan ise 16 kat daha fazla tip 2 diyabete yakalandıkları belirlenmiş oldu.

Pimaların Pima olmayan Meksikalılarıyla karşılaşılması önemli bir gerçeği daha gün ışığına çıkarmış oldu. Meksikalı Pimalar arasında bile diyabet çok daha yüksek oranda görülüyordu. Meksikalı Pi-

Modern yaşamın kolaylıkları sonucu daha az enerji sarfederken, enerji içeriği çok daha yüksek yiyecekleri tüketiyoruz. Kullanılmayan enerji ise vücudumuzda yağ olarak birikiyor.

Anahtar Kavramlar

Uzun bir süre şişmanlık ve obezliğin psikolojik olduğuna, şişmanlığın insanların kendilerini kontrol edemeyip çok yemelerinin ve çok az hareket etmelerinin sonucu olduğuna inanılıyordu.

Bilimsel çalışmalar istahın, enerji metabolizmasının ve vücutta yağın depolanmasının genlerin kontrolü altında olduğunu ortaya koydu.

Artık bu fonksiyonlardan sorumlu genleri bir bir belirlemeye başladık. Bunun sonucu olarak tarihte ilk defa hormon eksikliği nedeniyle ortaya çıkan obezlik tedavi edildi.

malar daha kolay kilo alıyor, aşırı ağırlıklı birlikte gelen diyabete de daha sık yakalanıyorlardı.

Pimalar üzerinde yapılan bu çalışmalar hem yaşam tarzını da kapsayan çevresel faktörlerin hem de genetik yapının vücut ağırlığının belirlenmesinde önemli olduğunu kanıtıyor. Her ne kadar şişmanlık vücuda alınan ile harcanan enerji arasındaki denge olarak basit bir kavrammış gibi görünse de gerçekte çok daha karmaşık bir sorun (video için bakınız, www.bahri-karacay.com/blog).

İsveç ve Güney Afrika Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışma ortalama insanların yetişkin yaşamları boyunca kilolarının dar sınırlar arasında kaldığını, her on yılda bir beş kilo civarında değiştiğini gösterdi. Eğer gerçekten bu kadar basit bir denge varsa enerji tüketimimize baktığımızda bundan çok daha fazla kilo alıyor olmamız gerektiğini görüyoruz. Örnek olması bakımından, günlük enerji tüketimi ardından sadece 7 kaloringin yakılamadan vücutta kalması bile 30 yıllık bir süre içerisinde 10 kg'lık kilo artışına dönüşecektir. İşin ilginç yanıysa bu 7 kaloringin artık enerjisi elde etmek için fazladan bir dilim salatalık yememizin yeterli olmasıdır.

Yıl boyunca kişi başına yaklaşık bir milyon kalori tüketiyoruz. Yaşam boyu yaklaşık 42 ton şu içiyoruz, 9 ton karbonhidrat, 3 ton yağ, 3 ton protein ve 0,4 ton da diğer gıdalardan tüketiyoruz.

Sürekli olarak enerji tüketmemize rağmen insanların çoğu hemen hemen aynı kiloları muhafaza ediyor. Çünkü aldığımız enerjisi çalışarak, egzersiz yaparak, vücut sıcaklığını belli aralıkta tutarak, akciğerlerimizden karbondioksit şeklinde atarak ve atıklar şeklinde harcıyoruz. Öte yandan, diyet programlarının %70-95'inin 1-2 yıl içerisinde başarısızlığa uğradığını da biliyoruz. Kaybedilen kilolar yeniden geri alınıyor.

Bütün bu bulgular veya hesaplamalar, vücudumuzda kalori hesabını yapan bir sistemin olduğunu gösteriyor. Hemen hemen aynı çevre şartlarında yaşayan insanlar arasında görülen olağanüstü kilo farkları da çevre şartları, beslenme alışkanlıkları veya kişinin egzersiz yapmama-

sı yanında, kişiler arasındaki genetik farklılıkların da vücut ağırlığının belirlenmesinde önemli olduğunu gösteriyor.

Genetik yapısı tıpa tıp aynı olan fakat evlatlık edinilmeleri nedeniyle çok farklı ortamlarda büyüyen tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalardan da genlerimizin ağırlığımızı belirlemede belirleyici olduğunu biliyoruz. Çünkü ikizler ağırlık açısından üvey anne ve babalarına değil, biyolojik ebeveynlerine benziyorlar. Aynı çevre şartlarındaki bir grup insanı göz önüne alırsak, bu grup içerisinde tesadüfen seçeceğimiz iki kişi arasındaki BMI farklılığı (BMI-Body Mass Index; şişmanlığın ölçütü olarak kullanılan ve kişinin boyu ile ağırlığını dikkate alan bir değer), %40 ile %70 oranında genetik farklılıklardan kaynaklanmaktadır.



Cambridge Üniversitesi Metabolik Hastalıklar Enstitüsü araştırmacılarından Dr. Sadaf Farooqi obezlik konusunda bilime yaptığı katkılarla dünya çapında isim yapmış bir bilim insanı olarak bilinir. Dr. Sadaf Farooqi ile yürüttüğü çalışmalarını sunmak üzere Üniversitemize geldiğinde tanıştım. Pakistan asıllı ama İngiltere'de büyüdüğü için İngiliz aksanlı olan Farooqi, obezlik üzerine araştırma çalışmalarına başladığı "90'lı yıllarda bilim dünyasındaki genel inanışın, ağırlığın çok sayıda gen tarafından kontrol edildiği ve çevre şartlarının her bir gen üzerindeki küçük etkilerinin birlikte ağırlığımızı belirlediği şeklinde olduğunu" belirterek, "böyle olunca da ağırlığı kontrol eden genlerin belirlenmesi saman yığınının iğne aramak gibi bir şey olacak-

tı" diye eklemişti. Fakat aradan geçen yıllarda obezlik hakkında yapılan genetik çalışmalar, ortalamanın biraz dışına çıkmıştı, yani aşırı obezlerin ve aşırı zayıfların ağırlıkları göz önünde bulundurulduğunda çok sayıda gen yerine az sayıda genin çok önemli ağırlık farklarından sorumlu olduğunu göstermeye başladı. Bu nedenle Dr. Farooqi çalışmalarını normal bir popülasyonun fertleri yerine aşırı obez bireylerin olduğu aileler üzerinde yoğunlaştırmaya karar vermiş. Ona göre bu vakalar nadir görülüyordu ama obezlik konusunda sırlar taşıyordu. Farooqi bu düşünceyle 10 yaşın ve özellikle beş yaşın altında aşırı şişman çocuğu olan ailelerle çalışmaya başladı. Çok sayıda hastane ve kliniğin de yardımıyla bu özellikleri taşıyan yüzlerce çocuğa ulaşıldı. Çalışması sadece İngiltere'yle de sınırlı kalmadı. Birkaç yıl içerisinde farklı ülkelerden de obez çocuklar çalışmaya eklenince sayı 3500'e kadar çıktı. Bu çocuklar hakkında ayrıntılı bilgiler kaydedildi, onlardan kan örnekleri alındı. Sonuçta bu çocukların DNA'ları analiz edilecek ve onların daha çocuk yaşta olağanüstü kilo almalarına neden olan genetik bozukluklar tespit edilecekti. Yeri gelmişken belirteyim, anormalliklerin erken yaşlarda ortaya çıkması ve özellikle ailenin birden fazla ferdi etkilemesi bu anormallığın genetik temelleri olduğu hakkında önemli bir göstergedir.

Dr. Farooqi'nin çalıştığı ailelerden ikisi kendi ailesinin de gelmiş olduğu Pakistan'ın Pencap bölgesinden Londra'ya taşınmış göçmen ailelerdi. Her iki ailede de anne ve baba, kuzenleriyle evlenmişlerdi. Ülkemizin bazı yörelerinde de hâlâ gözlendiği gibi, Pakistan'da akraba evliliği geleneğin bir parçasıdır. Akraba evlilikleri genetik kusurların ortaya çıkma ihtimalini artırdığı için gelişmiş ülkelerin pek çoğunda yasaklanmıştır ve akraba evlilikleri bu ülke halkları tarafından çok yadırganır. Bununla beraber akraba evlilikleri pek çok Ortadoğu, Orta Asya ve Uzakdoğu ülkesinde hâlâ sürmektedir.

Kuzen anne ve babadan olan iki kuzen, daha çocuk yaşta aşırı derecede kilo almıştı. Sekiz yaşındaki kuzen 86 kg ağırlığındaydı. Ameliyatla vücut yağla-

rının alınmış olmasına rağmen ağırlığından dolayı yürüyemez hale gelmiş, tekerlekli sandalyeye bağlı kalmıştı. Daha küçük olan iki yaşındaki kuzen ise yaklaşık 30 kg ağırlığındaydı ve her geçen gün kilo alıyordu.

Kuzenlerden birinin anne ve babası çocuklarının daha dört aylıkken anormal bir iştahı olduğunu gözlemlediler. Bebek bir türlü doymak bilmiyordu. Kardeşlerinden ve anne babasından bile daha çok yiyordu. Çocuklarının bu olağanüstü iştahını gören anne ve baba önceleri pek aldırmadılar ve çocuk istedikçe ona yiyeceği bir şeyler verdiler. Ama bir süre sonra çocuklarında bir anormallik olduğunun farkına vardılar. Anne ve baba olarak çocuklarının yiyeceklerini kısmaya gönülleri razı olmayınca sonunda bir hekime başvurmaya karar verdiler. Hekim onlara çocuğu yiyeceklerden uzak tutmalarını, bunun için buzdolabı da dahil yiyecekleri kilitlemelerini önerdi. Ama bu bile çare olmadı. Çocukları bu sefer çöpleri karıştırıp bulduklarını yemeye başladı. Hatta bir defasında annesi kızını, derin dondurucuda bulduğu dondurulmuş balığı yerken yakalamıştı.

Hekimin önerdiği testlerin hepsi normal çıktı. Çocuğun ne beyinde bir lezyon vardı ne de tiroid bezi kanseri vardı. Ayrıca o günlerde sayıları birkaçı geçmeyen genetik testlerde de bir anormallik bulunmadı. Dr. Farooqi daha önce obezlikle ilgili olarak yapılan araştırmaları taramaya başladı. Konuyla ilgili daha önce yayımlanmış araştırma bulguları çok ilginçti. Şişmanlığın genleri hakkındaki en önemli bulgu bir tesadüf eseri ortaya çıkmıştı.

1949 yılında bir yaz günü Jackson Laboratuvarları'nda çalışan hayvan bakıcılarından biri kafesleri kontrol ederken daha önce fark etmediği bir şey gördü. Dikkatini çeken, kafesin bir köşesinde tüylerini temizleyen ve fazla enerjik görünmeyen bir fareydi. Diğer farelerden daha tüylüydü ama diğerlerinden çok daha şişmandı. Bakıcı fareyi o sıralarda Jackson Laboratuvarları'nda doktora öğrencisi olan Margaret Dickie'ye gösterdi. Margaret önce farenin gebe olduğu için diğerlerinden çok daha büyük olduğunu dü-

şündü. Fakat bu açıklama doğru olamazdı, çünkü o güne kadar bu fare hiç doğum yapmamıştı ve dahası biraz yakından incelediklerinde onun aslında erkek bir fare olduğu ortaya çıktı. Şişman fare fazla hareket etmiyordu ve ettiğinde de enerjisini hep yem tüketmek üzere kullanıyordu. Diğer farelerle karşılaştırıldığında onlardan neredeyse üç kat daha fazla yem tüketiyordu. Ona İngilizcede aşırı şişman anlamına gelen "obese" kelimesine atfen "Ob faresi" adı verildi. 1950 yılında Dickie ve iki araştırmacının imzasıyla yayımlanan makalede, on aylık ve 90 gr olan Ob faresi ve onun yanında aynı yaşta fakat normal olan 29 gramlık bir farenin fotoğrafı da yer alıyordu. Ob faresinin çoğaltılması zor oldu çünkü üreme konusunda problemleri vardı. Fakat araştırmacılar değişik



Thinkstock

teknikler kullanarak obez farelerden oluşan bir koloni oluşturdular. Bu koloninin yetiştirilmesi sırasında elde edilen veriler obezlik geninin çekinik bir kalıtım yolu takip ettiğini gösteriyordu. Ob faresi yıllar sonra şişmanlık konusunda bilim tarihinde elde edilen en önemli keşiflerden birini mümkün kılacaktı.

New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nden Dr. Jeffrey Friedman 1994'te *Nature* dergisinde yayımladığı bir makale ile Ob faresini obez yapan genin ne olduğunu açıklayacaktı. Genin keşfedilmesi neden bu kadar uzun sürdü diye sorabilirsiniz. Hatırlayacaksınız, DNA'nın yapısı ilk defa 1953'te keşfedilmişti. Moleküler biyoloji tekniklerinin geliştirilmesi için ise aradan 20-25 yıllık bir sürenin daha geçmesi gerekmişti.

Ob geni bir hormon kodluyordu. Ob farelerinin vücutları Ob geninde ortaya çıkan bir mutasyondan dolayı bu hormonu üretmiyordu. Ob geninin Ob faresinden yalıtılıp dizilimi belirlendiğinde gen de tek bir bazın değişmiş, "Sitozin" yerine "Timin" bazının yerleşmiş olduğu ortaya çıkacaktı. Dr. Friedman genin ürünü olan hormona yunanca "zayıf" anlamına gelen "leptos" kelimesinden esinlenerek "Leptin" adını verdi. Friedman'ın leptin genini bulması sekiz yılını almıştı ama keşfini yayımlar yayımlamaz, bir anda bilim dünyasında beklediği üne de kavuştu. Fakat daha sonra Ob geninin bulunmasında anahtar rol oynayan ve Friedman'ın laboratuvarında çalışan teknisyen ve doktora sonrası çalışmaları yapanların açıklamaları Friedman'ın bu başarıya tek başına sahip olmak için inanılmaz manevralara başvurduğu ve aslında buluşta çok önemli rol oynayan kişilerin isimlerini yayımlanan makaleden çıkarmış olduğu da ortaya çıkacaktı.

Leptin, 167 amino asitten oluşan bir protein ve vücutta beyaz yağ hücreleri tarafından üretiliyor. Leptin'in kan dolaşımındaki miktarı vücuttaki yağ hücrelerinin sayısı ile doğru orantılı. Başlıca kaynak, yağ dokusu ve yağ hücreleri olmakla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarla leptin'in midede bulunan bir grup hücre tarafından da üretildiği keşfedildi. Leptin'in keşfi o güne kadar yağ depolamanın dışında hiçbir işlevi olmadığına inanılan yağ dokusunun aslında önemli metabolik hormonlar üreten bir doku olduğunu da ortaya koyuyordu.

Leptin hormonunun dünya çapında, kilo vermek isteyen milyonlarca insan için mucize ilaç olacağı ve milyarlarca dolar kâr sağlayacağı düşüncesiyle yola çıkan uluslararası ilaç şirketleri henüz makale *Nature* dergisinde yayımlamadan, patent anlaşması için Rockefeller Üniversitesi'ne başvurmaya başladılar. Üniversite yönetimi bu şirketlerden biri olan Amgen'in teklifini kabul etti. Amgen patentin lisansı karşılığında Rockefeller Üniversitesi'ne peşinen 20 milyon dolar ödedi. Bu paranın üçte biri Üniversiteye, üçte biri Friedman'ın araştırmaları için destek sağ-

layan Howard Hughes Tıp Enstitüsü'ne ve geri kalan üçte biri de araştırmacılara verildi. Kesin olmamakla beraber bu paranın 5-6 milyon dolarlık bir miktarını Friedman'ın aldığı ve geri kalan birkaç yüz bin doları da diğerleri arasında paylaştığı biliniyor. Friedman'ın şöhret ve para için yaptıkları, yaşamını insanlığın geleceği için adanmış bilim insanları arasında bile asıl hedeflerinin ne olduğunu unutarak kendi hırsları peşinde koşanların neler yapabileceğini göstermesi bakımından ibret verici bir örnek olarak anılır.

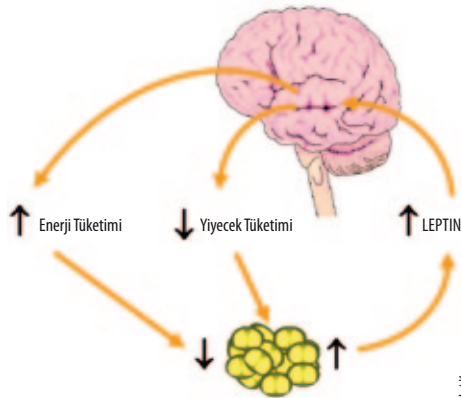
Yaşamın sürprizlerle dolu olduğu, leptin konusunda da ilginç bir biçimde kendini gösterdi. Obez insanların kanlarında beklenenin aksine normalin üzerinde leptin olduğu belirlenince leptin'in mucize ilaç olacağı beklentileri de suya düştü. Tahmin edildiğinin aksine dünya üzerinde hiç leptin üretmediği için aşırı obez olan insanların sayısı çok az miktarda, 25 civarında kaldı. Şimdilerde obez insanların beyinlerinin leptin hormonuna cevap veremediği görüşü ağırlık kazanıyor ve ilaç şirketleri beynin leptin'i dinlemesini nasıl sağlayabilecekleri üzerinde duruyorlar. Bütün bu uğraşlarda amaç, yeni bir ilaç geliştirerek obez insanların kanlarında zaten yüksek miktarda bulunan leptinin beyindeki işlevini güçlendirip şişmanlığı önlemek ve kilo kaybını sağlamak.

Bir hormon olan leptin'in kan dolaşımıyla beyine ulaştığı ve diğer hormonlarda olduğu gibi onun için özel olan ve hücre zarında yerleşmiş leptin reseptörüne bağlanarak görevini yerine getirdiği tahmin edildi ama leptin'in bağlandığı reseptörün izolasyonu için aradan iki yıl daha geçmesi gerekti. Leptin'in beyinde hangi bölgeyi etkilediği konusunda ilk veriler aslında yıllar önce hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla belirlenmişti.

Amerikalı bir nöropsikolog olan John Raymond Brobeck, 1943 yılında yaptığı bir hayvan deneyinde beyinde hipotalamus adı verilen bir bakla büyüklüğündeki yapıda meydana gelen lezyonların kobaylarda hiperfaji adı verilen aşırı açlık duyulması ve buna bağlı olarak aşırı miktarda besin alınmasına neden olduğunu buldu.

İngiliz bir araştırmacı olan Gordon Kennedy de vücut sıcaklığını belirleyen sistem gibi vücutta bir de yağ miktarını ayarlayan bir termostat olduğunu ve bu termostatin tüketilen ve harcanan enerji arasındaki dengeyi kurmak üzere iştahı ayarladığını ileri sürmüştü. Kobaylar üzerinde hipotalamus lezyonlarını çalışan G. R. Hervey de hipotalamusun bu devrenin bir parçası olduğunu ileri sürdü.

1973'te Doug Coleman yayımladığı bir makaleyle, kan dolaşımı üzerinden hipotalamusa ulaşan bir faktörün farenin ne zaman yemesi gerektiği ve ne zaman durması gerektiğini belirlediği hipotezini ileri sürdü. Bu hipoteze göre Ob faresinin vücudunun bu faktörü üretmediğini bu nedenle de hep aç olduğunu düşünerek devamlı yediğini, normal farede ise bu faktörün etkisiyle yemenin durduğunu ileri sürdü. Coleman'ın bu tezi ile ilk defa şişmanlığın sadece psikolojik bir problem olmadığı, aslında yemek alışkanlığı gibi son derece önemli bir davranışın gerisinde moleküllerin, yani biyolojik bir problem olduğunu ortaya koyuyordu.



Fazla kaloriler vücutta yağa dönüşünce, yağ dokusu hücreleri Leptin hormonunu üretmeye başlar. Leptin beyne yeterince kalori alındığı mesajını verir. Bunun üzerine kilonun belli sınırlarda kalmasını sağlayan kontrol mekanizması devreye girer. Bir yandan yiyecek tüketimi azalırken diğer yandan enerji tüketimi artar. Böylece yağ depolanması kontrol altına alınır. Leptin eksikliği olan hastalarda bu mekanizma işlemez durumdadır.

Günümüzde artık yağ hücreleri tarafından üretilen leptin'in kan dolaşımıyla beyinde bulunan ve açlık, susuzluk, cinsel arzu gibi temel dürtüleri kontrol eden hipotalamusa ulaştığını biliyoruz. Vücutta yeterince yağ varsa hipotalamus leptin akınına uğrar ve tokluk hissinin duyulmasıyla iştahın kesilmesini sağlar.

Böylece vücutta daha fazla yağ birikmesi önlenmiş olur.

Dr. Farooqi ve patronu Dr. Stephen O'Rahilly, 1994'te Jeff Friedman'ın yayımladığı *Nature* makalesini okuduklarında akıllarına gelen ilk şey Pakistanlı kuzenlerin kanlarındaki leptin düzeyine bakmak olmuştur. Farooqi laboratuvarında kendisinin yaptığı testin sonuçlarını elde edince hem mutluluk hem de hayretler içinde kaldı. Pakistanlı kızın kanında leptin'den eser yoktu. Onun vücudu hiç leptin üretmiyordu. Hâlbuki ilk DNA testlerinde bir bozukluğa rastlanmamıştı. Farooqi ilk analizlerde bir şeylerin yanlış gitmiş olmasından emin olarak tekrar bu iki aileyi ziyaret etmeye gitti. Anne ve babalar hekimlerden ümitlerini kesmişlerdi. Çünkü hepsi aynı şeyi söylüyor, çocuklarının daha az yemesi ve daha fazla hareket etmesi gerektiğini tekrarlayıp duruyorlardı. Farooqi aile üyelerinden DNA analizi için yeniden kan örnekleri aldı. Testleri tekrarladı. Önce, kan örneklerindeki leptin düzeylerine baktı. Aşırı obez kuzenlerin her ikisinin kanında da leptin'den eser yoktu. DNA analizlerini tekrarladığında aşırı obez kuzenlerin DNA'larında daha önce gözden kaçırılmış bir mutasyon buldu. Anne ve babaları taşıyıcıydılar. Yani leptin genlerinin sadece birinde mutasyon vardı ve sağlıklı kopya onları obezliğe karşı korumuştur. Ama aşırı obez kuzenlerin her iki genlerinde de mutasyon vardı.

Farooqi ve O'Rahilly'nin bu çocuklara Amgen şirketinin ürettiği leptin hormonunu vermenin sonucunun ne olacağını merak etmeye başladılar. Eğer hipotezleri doğru ise leptin hormonu bu çocukların iştahlarını kontrol altına alacak ve diğer yandan zayıflamalarını sağlayacaktı. Amgen'in hormonu daha önce bazı hastalarda denenmişti ama sonuçlar net değildi. Bazı hastalarda etkili olmuş bazılarındaki ise hiç bir etki yaratmamıştı. Fakat bu hastaların hepsinin leptin genleri normaldi. Ayrıca bu deneyler yetişkinler üzerinde yapılmıştı.

Farooqi ve O'Rahilly hormon tedavisine başlamadan önce, biraz da meraklarından, kuzenleri kardeşleriyle birlikte yemek yerken izlediler. Bir kahvaltıda aşırı

rı obez kuzenlerin kardeşlerinden çok daha fazla yediklerini ve hatta bir oturuşta normal yetişkin bir insanın bir günde tükettiği kadar kalori aldıklarını şaşkınlıkla izlediler.

Denemeye dokuz yaşındaki kuzenle başladılar. Önce hormonun dozunu düşük tuttular. Fakat hormonun etkisi hemen görülmeye başladı. Çocuklarının ilk defa “doydum” diyerek sofradan kalktığını görmeleri anne ve baba için bir mucizeydi. Yiyecek birşeyler için anne ve babasına artık yalvarmıyordu. Eskiden olduğu gibi gece yarısı kalkıp, yiyecek birşeyler aramak için mutfakı taramıyordu. Aksine deliksiz bir uyku çekmeye başlamıştı. Sonuçlar olağanüstüydü. Çocuk yavaş yavaş kilo vermeye başladı. İlk yılın sonunda yaklaşık on altı kilo kaybetti. İkinci yılda hormonun dozu biraz artırılınca 5 kg daha zayıfladı.

Dr. Farooqi, leptin tedavisini uyguladığı ilk kuzenin fotoğrafını gösterdiğinde resmen ağız açık kalmıştı. Hormon tedavisinden önce aşırı şişman olan çocuk bizim deyimimizle çıta gibi olmuştu ve yaşıtlarından hiçbir farkı yoktu. Oysa tedaviden önce onu uzak mesafeden dahi fark etmemek imkânsızdı. Daha küçük olan kuzenine hormon uygulamasına ise dört yaşındayken başlandı ve onda da aynı olumlu sonuçlar alındı.

Farooqi ve O’Rahilly bu başarılarını 1997’de yayımladıkları bir makaleyle bilim dünyasına duyurdu. Kısa sürede dünyanın farklı ülkelerinde de leptin mutasyonu olan hastalar tesbit edildi. Bunlardan biri de Gülhane Tıp Fakültesi’nden Dr. Metin Özata’nın yirmi iki yaşında 1,68 m boyunda ve 150 kg ağırlığındaki bir hastasıydı. Pakistanlı kuzenler gibi bu hasta da akraba evliliği yapmış bir çiftin çocuğuydu. Bu hastanın diğer bir özelliği ise 22 yaşında olmasına rağmen henüz ergenliğe ulaşmamış olmasıydı. Aynı ailede leptin eksikliği olan altı yaşında bir kız ve hiç âdet görmemiş 34 yaşında bir baba da vardı. Yine aynı ailede, daha önce yaşamış ve hiç çocuk sahibi olmadan ölmüş obez üyelerin de var olduğu ortaya çıktı. Bu bulgular leptin’in bir şekilde üremeye de ilgisi olduğunu gösteriyordu. Daha önce belirttiğim gibi Ob farelerinde de üreme sorunları vardı. Harvard Üniversitesi araştırmacılarından Rose Frisch’in kadın atletlerde âdet sorunlarının gözlemlendiğini bulması Farooqi için şaşırtıcı olmadı. Bu atletlerin kaslı vücutlarında yeterince yağ bulunmaması leptin eksikliğine neden olmalıydı. Bu görüşe göre leptin eksikliği vücudumuzun enerji tüketimini en aza indirip enerji birikimini maksimum düzeye çıkararak yaşamda kalmamızı garantilemektedir. Üremenin durdurulması ve iştahın artması da bunu sağlamaktadır.



3 yaşında 42 kg.



7 yaşında 32 kg.

Recent Progress in Hormone Research

Leptin hormonu tedavisi, leptin eksikliği sonucu üç yaşındayken 42 kg olan bir çocuğun ağırlığının giderek azalmasını sağladı. Çocuk yedi yaşına ulaştığında ağırlığı normale dönmüştü.

Leptin’in keşfi çoğunluğun şişmanlık sorunu için bir çözüm olmadı ama şişmanlık konusunda yepyeni bir çığır açtı. Keşif şişmanlığın psikolojik bir rahatsızlık olmadığını, aksine gerisinde genlerin bulunduğu ve karmaşık bir biyolojik olgu olduğunu gösterdi. Leptin’in keşfiyle yüzlerce araştırma laboratuvarı şişmanlığın genetik temellerini araştırmaya koyuldu. Bu araştırmalar sonucunda leptin gibi şişmanlıkta rol oynayan çok sayıda gen belirlendi ve belirlenmeye devam ediyor. Bu genlerden bir kısmı iştahı kontrol ederken, bir grup metabolizmayı, diğer bir grupsa vücudun yağı nasıl depoladığını kontrol ediyor.

Elbette bütün sorumluluğu genlere yüklemek ve “yapım böyle, çok kolay kilo alıyorum ve kaybedemiyorum” demek de doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Eğer değişik diyet programları uygulanmasına ve egzersiz yapılmasına rağmen bir türlü kilo verilemiyorsa, perde arkasında genlerin veya onların ürünleri olan leptin veya kan şekerini kontrol eden insülin gibi moleküllerin olabileceği akla gelmelidir. Öte yandan Pima örneğinde gördüğümüz gibi yaşam tarzımızın ve yeme alışkanlıklarımızın vücut ağırlığımızı belirleyen, genlerden sonra en önemli faktörler olduğu her zaman hatırlanmalıdır. Vücudumuza aldığımız ile harcadığımız enerji arasındaki dengeye özen göstererek, egzersizle desteklenmiş, meyve ve sebzelerin çokça ve doğal yollardan tüketildiği, aşırı derecede işlenmiş yiyeceklerden mümkün oldukça uzak durulan bir yaşam tarzını benimseyerek normal ağırlıkta, sağlıklı bir geleceği garanti altına alabiliriz.

Kaynaklar

Farooqi I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., Hughes, I. A., McCamish, M. A. ve S. O’Rahilly, “Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency,” *N.*

Engl. J. Med., 341:12 (1999): 879-84. Shell, E. R., “The Hungry Gene, The science of fat and the future of thin”, *Atlantic Monthly Press*, New York, 2002.



Bahri Karacay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Ayrıca aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi ve Holden Kanseri Merkezi üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde araştırmalar yürütüyor. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen sinir sistemi tümörü nöroblastoma ve yine sinir sistemini etkileyen Alexander hastalığına gen tedavisi geliştiriyor. Ayrıca alkolün ve LCM virüsünün fetüs beyni üzerindeki etkilerini araştırıyor. www.bahrikaracay.com/blog