

OBEZİTEYE MOLEKÜLER YAKLAŞIM

İrfan DEĞİRMENCI¹

Giriş

Obezite, vücut yağlarının fazlalığı ile karakterize çok faktörlü bir hastalık olup, tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci, çeşitli kanser türleri, inme ve osteoartrit gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir ⁽¹⁻³⁾. Gelişmiş ülkelerde daha yaygındır, ancak son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de çarpıcı biçimde artmaktadır. 2030'a kadar aynı oranda devam ederse, sayılar toplamda 2,16 milyar fazla kilolu (Vücut Kitle İndeksi, VKİ \geq 25) ve 1,12 milyar obez (VKİ \geq 30) bireye veya dünya yetişkin nüfusundaki obez bireylerin oranının % 40'lara yükseleceği tahmin edilmektedir ^(4,5). Ülkemizde 2010 yılında Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumunun yapmış olduğu araştırmaya göre, yetişkinlerde obezite prevalansının % 30.3 (Erkeklerde % 20.5; Kadınlarda % 41) olduğu görülmektedir ⁽⁶⁾. Obezitenin dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu görülmekte olup, tedbir alınmazsa hem insanla-

rın sağlığına hem de sosyal güvenlik kurumuna ciddi bir yük getireceği aşikârdır.

Obezite vücut ağırlığı, enerji alımı ve enerji harcaması ile kontrol edilir ⁽⁷⁾. Enerji dengesizliği, yağ dokularında trigliserit şeklinde aşırı kalori birikimine neden olarak aşırı kilo ve obeziteye yol açar. Normal koşullarda, yağ dokuları enerji homeostazını ve vücut ağırlığını korumak için beyinle yakın ilişki içindedir. Yağ dokuları, besin metabolizmasını düzenlemek için topluca adipokin olarak adlandırılan çeşitli hümorale faktörleri salgılar. Bazı adipokinler (örneğin leptin), vücudun yağ depolaması ve kullanımı için beyne yağlanma sinyali bilgilerini ileten önemli bir moleküldür. Beyin, özellikle hipotalamus, bu yağlanma sinyallerini algılar ardından beslenme davranışı ve enerji tüketimini kontrol ederek enerji dengesini ve vücut ağırlığını dengeler. Bir başka deyimle leptin, enerji homeostazı ve normal vücut ağırlığının korunmasında yağ dokusu beyin iletişimine aracılık eden anahtar adipokindir⁽²⁾.

¹ Prof.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kütahya. E mail: irfan.degirmenci@ksbu.edu.tr

sında bariz bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Epigenomun bir parçası olarak DNA metilasyonu, obeziteyi klinik koşullara bağlayan bir mekanizma da olabilir^(16,37).

Obez kişilerde epigenetik değişikliklerin beslenme ile metil donörü sağlayan metiyonin ve folat içerikli gıdalar yoluyla başladığı düşünülmektedir. DNA'nın metilasyonunu gerçekleştiren metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B) replikasyon veya de novo olarak metil gruplarının DNA'ya bağlanmasından sorumludur. Metil verici olarak S-adenosil-L-metiyonin (SAM) kullanırlar⁽³⁷⁾.

Obezite ile ilişkisi olduğu bilinen genlerden HIF3A (Hypoxia Inducible Factor 3 Subunit Alpha transkripsiyon faktörü), CPT1A (Carnitin palmitoiltransferaz 1A; intron 1 deki DNA metilasyonunun obezite, bel çevresi ve BMI ile ters orantılı ilişki), ABCG1 (makrofaj kolesterolü ve fosfolipidlerin taşınmasından sorumlu), SREBF1 (Lipid metabolizması transkripsiyon faktörü), MSI2 (transkripsiyon sonrası gen regülasyonunda rol oynar) ve SOCS3 (hücre sinyal yollarını elemanı; azalmış metilasyon ve artan gen ekspresyonu ile obezite ile bağlantılı ve leptin direncini indükler) gibi genlerde CpG bölgelerinde metilasyon görülmüş gen özelliğine göre farklı hücresel cevaplar oluşturarak obezite gelişimine veya engellenmesine yol açmaktadır⁽³⁷⁾.

Metilasyonun dışında histon asetilasyonu veya deasetilasyonu, mikro RNA'lar ve protein sentezi sonrası modifikasyonlar da epigenetik değişiklikler yoluyla obezite üzerine etki etmektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar ile obezite patogenezi hakkında yeni bilgiler de elde edilecektir.

Sonuç

Obezite dünya çapında çok yaygın, karmaşık ve ciddi bir sağlık sorunudur. Enerji alımı ile enerji harcaması dengesizliği bir salgın olan obeziteye yol açar. Günümüzde daha az fiziksel egzersiz, aşırı gıda alımı, hareketsiz yaşam tarzları, abur

cupur ve alkol tüketimi gibi faktörler obezite gelişiminde etkili olmaktadır. Bu alışkanlıkların dışında, obeziteye duyarlı birçok genin insan obezitesinin gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir.

Bu bölümde insan obezitesine neden olan faktörler moleküler bakış açısıyla özetlenmeye çalışılmıştır. Obezite gelişiminde etkileri olan leptin hormonu ve reseptörlerinin etki şekilleri değerlendirilmiştir. Leptin ile olan uyarının hücre içerisine iletimini sağlayan sinyal yolları hakkında bilgi verilmiştir. Obezite gelişiminde en önemli problem olarak görülen leptin direnci ve leptin direncine neden olan faktörlerden de bahsedilmiştir. Ayrıca obezite gelişiminde etkisi olan melanin ve melanin reseptörlerinin rolleri ve obeziteye hücrede bulunan sillerin etkileri hakkında da bilgiler verilmiştir. Bu bölüm obezite genetiği ve epigenetiği hakkında da özet bilgiler içermektedir.

Bölüm içerisinde de görüldüğü gibi obeziteden sorumlu çok sayıda moleküler yolların olduğu ve bu yollarda bulunan moleküllerin agonistleri veya antagonistleri ile ilgili yapılacak olan çalışmalarla yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına katkı sunacağı umulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Engle SE, Bansal R, Antonellis PJ, Barbari NF. Cilia signaling and obesity. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;110(February):43–50.
2. Zhou Y and Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013;7(2):207–22.
3. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity. *Am J Epidemiol.* 2005;162(2):101–14.
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus - Biol [Internet].* 2017;340(2):87–108.
5. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415–45.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html#:~:text=T%C3%BCrkiye'de%20obezite%20s%C4%>

- B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1%3B,Toplamda%20%25%2030%2C3. 2010.
7. Schwartz MW, Woods SC, Jr DP, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661–71.
 8. A Guilherme, F Henriques, Alexander H. Bedard MPC. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes Adilson. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):207–25.
 9. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537–56.
 10. Vaisse C, Reiter JF, Berbari NF. Cilia and obesity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(7):1–13.
 11. Zhou Y RL. Leptin Signalings and Leptin Resistance. *Front Med*. 2013;7(2):207–22.
 12. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763–70.
 13. Morris DL, Rui L, Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2012;297(Sept):E1247–59.
 14. Hong Fei, Hirotaoka J. Okano, Cai Li, Gwo-Hwa Lee, Connie Zhao, Robert Darnell JMF. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(June):7001–5.
 15. Kaszubska W, Falls HD, Schaefer VG, Haasch D, Frost L, Hessler P, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B negati v ely regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;195:109–18.
 16. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci [Internet]*. 2015;140:57–63.
 17. Coppari R, Bjørnbæk C. Leptin revisited: Its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(9):692–708.
 18. Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Koletsky RJ, Ernsberger P. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides*. 1999;20(12):1449–53.
 19. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999;20(11):1341–5.
 20. Maffei M., J. Ravussin Halaas, E., Pratley R.E. , Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R , Ranganathan S. KPA& FJM. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155–61.
 21. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Kevin R, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 2009;6(7):736–42.
 22. Quan W, Kim H, Moon E, Kim SS, Choi CS, Komatsu M, et al. Role of Hypothalamic Proopiomelanocortin Neuron Autophagy in the Control of Appetite and Leptin Response. *Neuroendocrinology*. 2012;153(April):1817–26.
 23. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2019;15(2):105–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0130-1>
 24. Jockers R, Delagrang P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol*. 2016;2702–25.
 25. Legros C, Chesneau D, Boutin JA, Barc C, Malpaux B. Melatonin from cerebrospinal fluid but not from blood reaches sheep cerebral tissues under physiological conditions. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(3):151–63.
 26. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16):3263–80.
 27. Zalatan F, Krause JA, Blask DE. Inhibition of isoproterenol-induced lipolysis in rat inguinal adipocytes in vitro by physiological melatonin via a receptor-mediated mechanism. *Endocrinology*. 2001;142(9):3783–90.
 28. Özbayer C. ve Değirmenci İ. Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser. *Dicle Tıp Derg*. 2011;38(4):514–8.
 29. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371–81.
 30. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, et al. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2016;23(6):1067–77.
 31. Değirmenci İ. Diyabette Sillerin Rolü. Editor: Özyiğit F, Diyabete Multidisipliner Yaklaşım. 1st ed. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 225–36.
 32. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl syndrome-now and in the future. *Front Pediatr*. 2018;6(February):1–8.
 33. Hampshire DJ, Ayub M, Springell K, Roberts E, Jafri H, Rashid Y, et al. MORM syndrome (mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis), a new autosomal recessive disorder, links to 9q34. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(5):543–8.
 34. Ritter A, Friemel A, Kreis NN, Hooock SC, Roth S, Kielland-Kaisen U, et al. Primary Cilia Are Dysfun-

- ctional in Obese Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2018;10(2).
35. Bishop GA, Berbari NF, Lewis J MK. Type III adenylyl cyclase localizes to primary cilia throughout the adult mouse brain. *J Comp Neurol*. 2007;505(5):562–71.
 36. Martínez-Hernández A, Enríquez L, Moreno-Moreno MJ, Martí A. Genetics of obesity. *Public Health Nutr*. 2007;10(10 A):1138–44.
 37. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1028–44.
 38. Samuel T. Keating and Assam. Epigenetics and Metabolism. *Circ Res*. 2015;116:715–37.