

OBEZİTEDE NÖRODEJENERASYON

Cemile Merve SEYMEN¹

Giriş

Obezite; 1990'lı yıllardan bu yana Dünya Sağlık Örgütü tarafından en önemli yaygın sağlık problemlerinden biri olarak belirlenerek küresel salgın olarak kabul edilmiş ve "global (küresel)" ile "obesity (obezite)" kavramlarını tek çatı altında toplayan "globesity" olarak tanımlanmıştır (1). Obezitenin; insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), hipertansiyon, kalp hastalıkları, inme, iskelet-kas hastalıkları ve kanser ile sindirim-solunum-üreme sistemleri ile ilgili problemlerin ortaya çıkma riskini arttırdığı bilinmektedir (2). Tüm bunların yanı sıra obezitenin sinir sistemi üzerinde de ciddi hasara ve nöronlarda yapısal ya da fonksiyonel kayıp olarak tanımlanan "nörodejenerasyon"a neden olduğu bilinmektedir. Obezite koşullarında görülen yüksek adipozite; Alzheimer (AH), Parkinson (PH), Huntington (HH) hastalıkları ile demans, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve multiple skleroz (MS) gibi kognitif bozukluğa yol açan hastalıklar bakımından bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (3).

Metabolik denge bilişsel ve motor aktiviteleri etkilemekte, bu dengedeki bozulma ise yukarıda sayılan nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir. Obezite, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişimler ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalar yüksek vücut kitle indeksi ile düşük beyin hacmi arasında doğru orantı olduğunu; orta yaş-obezlerde ileriki yaşlarda, obez olmayan yaşlılarına göre beyin atrofisi ve demans görülme sıklığında artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu açıdan bakıldığında, obezitenin merkezi sinir sisteminde anomalilere neden olduğu ve bu anomalilerin çoğunlukla bellek, öğrenme ve duyguların merkezi olan hipokampüste hasara yol açarak ortaya çıktığı söylenebilmektedir (4). Obezite ve buna bağlı olaylanan adipoz dokudaki disfonksiyon; apoptozis veya nekrozis ile nöronların kaybına, beyinde atrofiye, nöronlara ait sinaptik plastisitede modifikasyona, ruh halinde bozulmaya ve bellek problemlerine neden olmaktadır (5). Nörodejenerasyon; travmatik hasar, kimyasal maruziyet, iskemi veya serebral damar hasarları

¹ Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji AD, cmerveseymen@gmail.com

sülin direncinin tetiklenmesi örneğinde olduğu gibi, nöron sağ kalımı ve nörofizyolojide etkin rol oynayan leptin için de dirençten ve leptin sinyal sistemindeki bozulmadan bahsetmek mümkündür (32). Obezite koşullarında leptin, adipozite ile doğru orantılı olarak artmakta ancak leptine karşı verilen hücrel yanıt tıpkı insülin direnci mekanizmasında olduğu gibi zayıf kalmakta ve bu sebeple leptin direnci olaylanmaktadır. Obezite kaynaklı leptin direncinin olaylanmasında leptin reseptör aktivasyon defektleri, post reseptör defektleri, leptin sinyal transdüksiyonunun azalması ya da sirküle leptinin merkezi sinir sistemine transportundaki bozukluk gibi pek çok farklı mekanizmadan bahsetmek mümkündür. Sonuç olarak periferik leptin beyin tarafından algılanmamakta ve iştah kontrolünün kaybı ile sonuçlanan bir kısır döngü olaylanmaktadır (34).

Yapılan hücre kültürü çalışmaları merkezi sinir sistemine ait dopaminerjik nöronlarda ve periferik sinir sistemine ait trigeminal duyu nöronlarında leptinin nöronal ölümünden hücreleri koruduğunu ortaya koymaktadır (35). Yine fare kortikal kültürleri ile yapılan çalışmalar da leptinin NMDA aracılığı ile hücreleri eksitotoksik nöronal kayıptan koruduğunu bildirmekte (36), ve Ob-R mutasyonu gösteren deneklerle yapılan çalışmalar bu deneklerde bilişsel kayıp olaylandığı ortaya koymaktadır (32). Yine özellikle ileriki yıllarda üzerinde sıklıkla çalışılacak leptinin bir diğer rolü ise nörodejeneratif süreçte etkin rol oynayan glikyal hücrelerden astrositler ile mikroglialar üzerindedir ve leptin, bu hücrelerin aktivasyonunu sağlamaktadır (32).

Tüm bu nedenler dolayısı ile yeterli leptin salınımı ve salınan leptinin reseptörler aracılığı ile sağlıklı bir şekilde bağlanma gerçekleştirebilmesi AH ve PH'nın da aralarında bulunduğu pek çok nörodejeneratif hastalıkla nöron sağ kalımını sağlaması dolayısı ile son derece önemlidir. Bu normal işleyişin bozulması ise yaşlanma ya da obezite ile birlikte tetiklenmekte ve sonuç olarak oluşan leptin direnci nörodejenerasyon ile sonuçlanmaktadır.

Sonuç

Özetle; pek çok metabolik hastalığın tetiklenmesine sebebiyet veren obezite nörodejenerasyonda da etkin rol oynamakta ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesinde indükleyici etki göstermektedir. Obezite, sinir sistemi üzerindeki bu yıkıcı etkisini ise aralarında oksidatif stres, inflamasyon, ER stresi, insülin ve leptin direncinin de bulunduğu farklı yollar üzerinden gerçekleştirilmektedir. Nörodejenerasyon ile sonuçlanan bu mekanizmaları aslında birbirlerinden ayrı değil, birbirlerini tetikleyen bir kaskad gibi düşünmek ve tüm bu kaskadın başına ise obeziteyi koymak doğru olacaktır. Özellikle son yıllarda ortaya çıkan "Tip 3 Diyabet" terminolojisi de göz önünde bulundurulduğunda, obezite ve sebep olduğu nörodejenerasyonun daha aydınlatılması gereken pek çok karanlık yola ev sahipliği yapan özel bir çalışma alanı olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Elmas Ç, Seymen CM. (2019). Through the Perspective of Histology - The Alzheimer's Disease Promotion by Obesity and Glucose Metabolism: Type 3 Diabetes. Atta-ur-Rahman (Ed.), *Frontiers in Clinical Drug Research (Diabetes and Obesity) Volume 4* içinde (s.135-177). Bentham e-Books.
2. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2014; 42:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
3. Lepara O. (2020). Interplay between oxidative stress and meta-inflammation in obesity-related neurodegeneration. Asija Zaciragic (Ed.), *Meta-Inflammation and Obesity* içinde (s.152-177). Bentham Books.
4. Mazon JN, Mello AH, Ferreira HK, et al. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sciences*, 2017; 182:22-28. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.002.
5. Cai D. Neuroinflammation and neurodegeneration in overnutrition-induced diseases. *Cell Press*, 2013; 24(1):40-46. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.003.
6. Ravanan P, Awada R, Harry GJ, et al. (2010). White fat tissue, obesity, and possible role in neurodegeneration. G. Jean Harry, Hugh A. Tilson (Ed.), *Neurotoxicology* içinde (s.156-174). Informa Healthcare.

7. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017; 380:201-205. doi: 10.1124/jpet.116.237503.
8. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *MÜSBED*, 2015; 5(3):197-203. doi: 10.5455/musbed.20150604061607.
9. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004; 429:417-423. doi: 10.1038/nature02517.
10. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 2004; 114(12):1752-1761. doi: 10.1172/JCI21625.
11. Gupta R, Sawhney P, Ambasta R, et al. Obesity and neurodegeneration. *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, 2015; 2(5):96-101.
12. Rigotto G, Basso E. Mitochondrial dysfunctions: A thread sewing together Alzheimer's disease, diabetes, and obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019; 2019:1-16. doi: 10.1155/2019/7210892.
13. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From molecular mechanisms to clinical applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017; 2017:1-11. doi: 10.1155/2017/2525967.
14. Dias V, Juhn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 2013; 3(4): 461-491. doi: 10.3233/JPD-130230.
15. Avignon A, Hokayem, Bisbal C, et al. Dietary antioxidants: Do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? *Nutrition*, 2012; 28(7-8):715-721. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.001.
16. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *Journal of Neuroimmunology*, 2014; 273:8-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.004.
17. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 2010; 68(10):930-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
18. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & Metabolism*, 2004; 30(1): 13. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70084-8.
19. Wang C, Ha X, Li W, et al. Correlation of TLR4 and KLF7 in inflammation induced by obesity. *Inflammation*, 2017; 40(1): 42-51. doi: 10.1007/s10753-016-0450-z.
20. Trotta T, Porro C, Calvello R, et al. Biological role of Toll-like receptor-4 in the brain. *Journal of Neuroimmunology*, 2014; 268(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.01.014.
21. Martin-Jimenez CA, Garcia-Vega A, Cabezas R, et al. Astrocytes and endoplasmic reticulum stress: A bridge between obesity and neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 2017; 158:45-68. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.001.
22. Sweeney P, Park H, Baumann M, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: Implications and strategies. *Translational Neurodegeneration*, 2017; 6(1):6. doi: 10.1186/s40035-017-0077-5.
23. Barreto GE. Targeting astrocytes in brain injuries: a translational research approach. *Progress in Neurobiology*, 2016; 144:1-4. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.09.001.
24. Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014; 8:213. doi: 10.3389/fncel.2014.00213.
25. Biessels GJ, Ter Laak MP, Hamers FPT, et al. Neuronal Ca²⁺ dysregulation in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*, 2002; 447(2-3):201-9. doi:10.1016/S0014-2999(02)01844-7.
26. Rapoport SI. In vivo fatty acid incorporation into brain phospholipids in relation to plasma availability, signal transduction and membrane remodeling. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2001; 16(2-3):243-261. doi: 10.1385/JMN:16:2-3:243.
27. Buckman LB, Thompson MM, Lippert RN, et al. Evidence for a novel functional role of astrocytes in the acute homeostatic response to high-fat diet intake in mice. *Molecular Metabolism*, 2015; 4(1):58-63. doi: 10.1016/j.molmet.2014.10.001.
28. Pellecchia MT, Santangelo G, Picillo M, et al. Insulin-like growth factor-1 predicts cognitive functions at 2-year follow-up in early, drug-naive Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2014; 21:802-807. doi: 10.1111/ene.12137.
29. Grilli M, Ferrari Toninelli G, Uberti D, et al. Alzheimer's disease linking neurodegeneration with neurodevelopment. *Functional Neurology*, 2003; 18(3):145-148.
30. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2016; 10(2):144-149. doi:10.1016/j.dsx.2016.01.021.
31. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2005; 8(3):247-68. doi: 10.3233/JAD-2005-8304.
32. Doherty GH. Obesity and the ageing brain: Could leptin play a role in neurodegeneration? *Cur-*

- rent Gerontology and Geriatrics Research, 2011; 2011:708154. doi: 10.1155/2011/708154.
33. Lee EB. Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011; 1243:15-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06274.x.
34. Hekimoğlu A. Leptin direnci ve obezite. *ARŞİV*, 2007; 16:50.
35. Doherty GH, Oldreive C, Harvey J. Neuroprotective actions of leptin on central and peripheral neurons in vitro. *Neuroscience*, 2008; 154(4):1297-1307. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.052.
36. Dicou E, Attoub S, Gressens P. Neuroprotective effects of leptin in vivo and in vitro. *NeuroReport*, 2001; 12(18):3947-3951. doi: 10.1097/00001756-200112210-00019.