

İlaçlar Fazla Kilolar İçin Çözüm mü? Diyet Hapları

Çok ince olabilir misiniz? Karşınıza geçip üç dondurma arka arkaya yiyen ama bir gram bile kilo almayanlara mutlaka rastlamışsınızdır. Araştırmacılar, çok zayıf insanların da, çok kilolu insanlar kadar fazla, genç yaşta kilodan kaynaklanan rahatsızlıklar çektiklerini ortaya koyuyorlar. Kilonun yarattığı sağlık sorunlarının önünü alabilmek için hastalar diyet yapıyorlar, araştırmacılar da bu duruma çare olabilecek ilaçların peşine düşüyorlar. Bu ilaçların en başında yeme arzusunu azaltan, iştah gidericiler bulunuyor. Önünüzde, masanın üzerindeki tabakta, çok iyi pişirilmiş bir parça et üzerinde az eritilmiş peynir, domates, soğan ve marula süslenmiş bir yemek. Yüzünüzde bir gülümseme beliriyor. Tabağa doğru uzanıyorsunuz ve...

Bir dakika! Gerçekten bu tabak dolusu yemeğin kalçanıza ve göbeğinize yerleşmesini istiyor musunuz?

Karşınızda geleneksel olarak iki seçenek var: yemezsiniz ya da yiyip daha çok egzersiz yaparsınız. İki sağlıklı yaşam stratejisi; ancak batı ülkelerindeki şişmanlığı ortadan kaldıramıyor. Şimdi tüm bunlar değişiyor, farmasötik şirketleri ilk kez, insan vücudunun kilo kontrol mekanizmasının ayrıntılı olarak anlaşılması üzerine temellendirilmiş yeni kuşak ilaçları tasarlıyorlar.

"İnsanlar her zaman yedikleri şeylere dikkat etmek zorunda kalıyorlar, fakat gelecekte bu işte onlara yardımcı olacak daha güçlü ilaçları almalarını sağlayabileceğiz." diyor St. Luke's Rosevart Hastahanesi şişmanlık araştırma merkezi yöneticisi Xavier Pi Sunyer. Bu ilaçlar ilk aşamada çok şişmanlar için amaçlanmış ve peynirli burger ile olan ilişkinizi değiştirme gücüne sahip. Bunun nasıl olduğunu görmek için, burgeri son yolculuğunda izleyelim.

Peynirli burgeri ne kadar çok arzuladığınız, midenizden, bağırsaklarınızdan, kan dolaşımından ve yağ depozitlerinden gelen sinyal karmaşasının, beynin parçası olan çilek büyüklüğündeki hipotalamusa varmasıyla bağlantılıdır. Kan şekeri seviyesi düştükten sonra hipotalamus, beynin bilinçli düşüncüyü sağlayan bölümlerine fısıldar: "Ye!" Başka ipuçlarına da bağlı olarak (yemek vaktine ne kadar kaldığı, peynirli burgerin ne ka-

dar harika koktuğu ve kendinizi diyetinizi bozduğunuz için ne kadar suçlu hissettiğiniz) ya hipotalamusunuzu dinlersiniz ya da ona hiç yüz vermezsiniz. Eğer bu sesi umursamazsanız bir süre için ses yok olur, fakat aynı ses bağırarak yine geri dönecektir: "YE!"

Şimdiye kadar sizinle iç sesinizin arasını bozmak pek kolay olmadı.

ABD'de bulunan, çok bilinen iştah gidericiler fenilpropanolamin hidroklorit gibi zayıflatılmış amfetaminlerdir. Bu ilaçlar da, bir nörotransmitterdir ve beyinde dopaminin artmasına yol açar; böylece yemeğin sağladığı doyma hissinin güçlendirerek açlık hissini gölgeler. Bu tür ilaçların, amfetaminlerde bulunan yan etkileri yok ama çok da etkilidir. oldukları söylenemez; ayrıca diyet sırasında kaybedilen birkaç kilo tekrar geri kazanılabiliyor.

Bu sonuçlardan sonra, kilo araştırmacıları dikkatlerini dopaminden başka bir nörotransmittere yönelttiler: Serotonin. Serotoninin vücutta salgılanmasını arttıran ilaçlar arasında, insanın kendini iyi hissetmesini sağlayan Prozac türü ilaçlar da bulunuyor. Amerika'da Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) son 20 yıldır diyet hapi olarak ilan ettiği ilk ilaç dexfenfluramin de serotoninin salgılanmasını arttıran ilaçlardan biridir. "Dexfen" Avrupa'da yıllardan beri bulunmaktadır.

Amfetaminlerden farklı olarak, serotonin artırıcı ilaçlar karşınızdaki peynirli burgeri yemenizi önlemiyor. Yiyorsunuz ancak çabuk tokluk hissettiğiniz için tabaktaki yemeğin bir kısmını bırakıyorsunuz. Klinik denemelerde bu kimyasal kısıtlamalar şişman insanlarda 10 kg'a kadar bir kilo kaybına yol açıyor. (Değişik tanımlamalar söz konusu, ancak genel olarak bir kişi ideal kilosunun %20'sinden daha fazla kiloya sahipse şişman kabul ediliyor.) Hayvanlar



yemek yediği zaman hipotalamustaki serotonin seviyesi artar, böylece büyük bir olasılıkla dexfen de hipotalamustaki serotonin seviyesini artırarak etkisini gösteriyor.

Dexfenin de sorunları var. Bunlar seyrek de olsa, ölümcül olabilen akciğer hipertansiyonu ile bağlantılı sorunlardır. Ayrıca dexfen ve yakın akrabası fenfluraminin, sinir hücrelerini zedelediği konusunda da şüpheler var. Temmuz ayında Rochester, Minnesota'daki Mayo Kliniğinde araştırmacılar, ilacı, phentermin denilen, dopamin salgısı artırıcısıyla birlikte kullanmış 24 kadın hastanın şiddetli kalp rahatsızlığı geçirdiğini yayımladıklarında, fenfluramin de baş sayfadaki yerini almış oldu. Fakat bu tür karşıt haberler, beyin kimyası ile ilgili yeni ilaç geliştirilmesi üstüne yapılan çalışmaları yavaşlatmıyor. Amerika'daki pazar payına eklenebilecek yeni bir ilaç ise, Knoll İlaç Firması'nca geliştirilen sibutramin. Bu ilaç da bir taşla iki kuş vuruyor. Hem serotoninin hem de doyma duygusu ileten başka bir nörotransmitter noradrenalinin salgısını artırıyor. Ayrıca, sinir uçlarındaki noradrenalin de artırıyor. Çoğu organda bulunan sempatetik sinirler tarafından salgılanan noradrenalin, yağ hücrelerine sinyal yollayarak ısı için yağ yakmalarını sağlıyor ve iskelet kaslarının verimliliğini de azaltıyor. Böylece daha fazla kalori yakılabiliyor. Dexfen gibi sibutramin de kilolu insanların 10 kg kadar kilo kaybetmelerini sağlıyor.

Hemen hiç kimse ne dexfenin ne de sibutraminin tam bir çare olabileceğini düşünmüyor. Tüm bunların dışında, ciddi bir kilo problemi olan bir insanda 10 kg kaybetmek bir anlam taşımıyor. Şimdi şöyle düşünelim. Diyelim ki, beyninizde dolaşım duran tüm bu kimyasal maddelerin hiç farkında olmadan karşınızdaki peynirli burgerin tamamını yemeye karar verdiniz. Hâlâ kalorileri azaltmak için önünüzde bir sürü seçenek var.

Burgeri çiğneyerek küçük parçalara bölüp amilaz enziminin zengin tükürükle karıştırıyorsunuz. Amilaz uzun nişasta moleküllerini daha makul boyutlara parçalar. Yutkununca yiyecekler yutak borusuyla midenize aktarılır. Burada peynirli burger parçaları hidroklorik asit banyosu yapar ve daha fazla enzimle etkileşime girer. Midede



Burunuza nefis kokular geldiği halde içinizden gelen sese bir kulak vermeseniz de, Bir süre sonra iç sesiniz tekrar ve bu sefer daha şiddetli bir şekilde bağıracaktır. "YE!". Araştırmacılar iştah kesici ilaçların insanın iştahını tamamen ortadan kaldırmayan, fakat tok hissettiren ilaçları bulmak için çaba harcıyorlar. Bu çabaların sonunda ortaya çıkarttığı bir ilaç için araştırmacı Sugg, "İlaç iştahı azaltarak kişinin %20 daha az yemesini sağlayabilir." diyor.

saatlerce karıştırıldıktan sonra ince bağırsağa geçirilir.

Mide ve ince bağırsak, peynirli burgeri iyice karıştırırken, vücudun diğer bölgelerine neler olup bittiğini anlatan sinyaller gönderir. Örneğin akciğer-mide siniri, hipotalamusa midenin yiyecek ile gerildiğini söyler. "Sekiz ya da dokuz yıl kadar önce doktorlar insanların midesine kendilerini tok hissetmeleri için balon koyarlardı." diyor John Hopkins Üniversitesi'nde psikiyatrist olan Timothy Moran. "Bu en çok uygulanan gastroentestinal işlem olmuştu."

Bu işlem hastaların daha az yemesini sağlıyordu. Fakat balonlar beklenmedik bir biçimde sönmüş küçülerek bağırsağa kayıyor, burayı tıkıyordu. Bu bazı hastaların hayatlarına mal oluyordu. Moran, ölümlerden sonra bu uygulamadan derhal vazgeçildiğini belirtiyor. Yeni bir yaklaşımsa, gerilme hissinin balonla değil, kimyasal yolla, yani ilaçlarla sağlanması yolunda.

Mideden bağırsağa geçen peynirli burger parçacıkları yukarı bağırsak bölgesindeki hücreleri uyarak kolesistokinin (CCK) adlı kimyasal maddenin salgılanmasını sağlıyor. CCK adlı bu kimyasal madde, proteinleri aminoasit parçalarına ve karbonhidratları glükoza parçalayan enzimlerin salgılanması için pankreası uyarıyor.

CCK ayrıca safra kesesine, yağların yağ asitlerine ve gliserole parçalanmasını sağlayan safrayı göndermesi için işaret verir.

Tüm bunların dışında CCK'nın farklı bir görevi daha vardır. Bu görev, akciğer-mide sinirine beyne doyma sinyalini göndermesini söylemektir. 1970'lerin ortalarından beri araştırmacılar CCK'nın laboratuvar hayvanlarına enjekte edildiğinde ani bir iştah kesici olduğunu biliyorlardı. Daha sonraki denemeler, aynı durumun insanlar için de geçerli olduğunu göstermişti. Fakat CCK ağızdan alındığında vücutta uzun süre etkin olarak kalamıyor, bu yüzden CCK'nın akciğer-mide sinirine gelmeden parçalanmasını önlemek için bir kimyasal madde bulmak gerekiyordu.

1991'de Kuzey Carolina'daki Glaxo araştırma merkezinden bilim adamları, kendilerinin oluşturdukları veritabanında binlerce bileşik arasından CCK ile aynı etkiye sahip bir kimyasal madde aramaya başladılar. Aynı anda 120 kimyager, farmakolog, hücre biyokimyageri ve başkaları böyle bir kimyasal maddenin izini sürüyordu. 120 kişinin tek bir maddeyi araması, sadece araştırmanın zorluğunu değil, ayrıca iştah kontrolü sağlayan hapların potansiyel ticari değerini de gösteriyor olması açısından önemli.

Araştırmalar sonunda Glaxo'dan Elizabeth Sugg ve çalışma arkadaşları 1996'da CCK ile aynı etkiyi sağlayan, ağızdan alınan ve farelerde ve primatlarda iştahı kesen sentetik bir ilaç buldular. Sugg, "Bu ilaç çok etkili." diyor. Alınan doza bağlı olarak, fare ya da primatin yemeği tümüyle kesilebiliyor ya da azaltılabilir. İlaç daha insanlarda denenmedi (klini deneyler planlanmış olsa da); fakat doğru doz bulunduğu, bir kimsenin bu ilaçla yemeğinden % 10 ya da % 20 kadar kesilebileceğini umuyor Elisabeth Sugg.

Sugg'ın CCK kadar etkili olan bu ilacı, yedi yıl kadar raflarda görülmeyeceğe benziyor, ama bu yılın sonuna doğru Amerika'da başka bir ilaç görülecek. Hoffmann-La Roche tarafından geliştirilmiş Orlistat adlı bu ilacın bu yıl FDA'nın onayını kazanacağı düşünülüyor. Genellikle, mide ve bağırsaklar yiyeceklerden besini son damlasına kadar sömürürler. Yüksek kilolu insanlardaki temel sorunlardan biridir bu. Bin yıl önce yiyeceğin az bulunduğu dönemlerde bu tür bir sindirim bir anlam taşıyordu. Ama bugünün zengin toplumlarında insanlar gereğinden fazlasını yiyorlar; pek çoğunun verimli bir sindirime ihtiyacı yok.

Orlistat, sindirmeyi engelliyor. Bunun midedeki ve bağırsaklardaki lipaz enzimine bağlanarak gerçekleştiriyor. Böylece yağ molekülleri parçalanmadan, sindirilmeden vücuttan atılıyor. Klini deneylerde, orlistat yağ emilimini % 30 azaltıyor; iki yıldır diyet uygulayan hastalara, plasebo kullanan hastalardan % 65 daha fazla kilo kaybettiriyor.

İlacın başta gelen yan etkilerinden birisi kan kolesterolünün seviyesini düşürmesi (ki bu iyi birşey) ve diğeri kalın bağırsaktan fazla yağ geçmesinden kaynaklanan yumuşak dışkıının yol açtığı bağırsak sorunlarıdır.

Lipaz enzimi olsun ya da olmasın mide ve bağırsaklardan geçen peynirli burger şu an, tanınmaz durumdadır. Amino asitler, şekerler ve yağ asitleri sindirim duvarlarından toplar



damarlara geçerek karaciğere taşınmışlardır. Karaciğerde glükozun büyük kısmı glükojene dönüştürülerek burada depolanmış ve fazlası yağ hücrelerine doğru yol almıştır. Bazı yağ asitleri kolesterol ve östrojen gibi hormonlara dönüşmüştür. Pek çoğu da trigliserit halinde yağ hücrelerinde depolanır. Aminoasitler, kas yapımında, hormonlarda ya da daha fazla şeker üretimi için kullanılmıştır. Biraz acımasız davranırsak aslında peynirli burgerin içindeki yağ, protein ya da karbonhidratların sonu kalçalarımızdır.

Peynirli burgerin sonu gelse de, kilo kontrolü için hâlâ bir şansımız var. Peynirli burgerin tüm vücuda dağılması bir günden az sürer ama vücudun peynirli burger anıları daha uzundur. Vücut uzun dönemde kilosunun ince ayarını yapabilecek yetenektir. Zayıf ya da şişman, yetişkinlerin kilosu ya aynı kalır ya da on yılda bir kilo oynar.

New York Rockefeller Üniversitesi'nden Jeffrey Friedman ve çalışma arkadaşları bundan iki buçuk yıl önce farelerde "ob" genini (şişmanlık geni) ve bu genin insandaki dengi "Ob" genini buldular. Bu buluşlarıyla uluslararası alanda dikkatleri üzerlerine çektiler. Eğer çalışan bir "ob" geni yoksa, fare ağırlığının iki katına çıkabiliyor çünkü yağ hücreleri Yunanca ince anlamına gelen leptin proteinini (beyne vücutta ne kadar yağ depolandığını söyleyen protein) üretmiyor.

Bir fare ya da insan ne kadar çok sayıda ve büyük yağ hücrelerine sahipse o kadar çok leptin üretiliyor. Çok fazla leptin üretiliyse hipotalamus açlık sinyalinin azaltıyor; ya da bunun tam tersi oluyor. Friedman'ın üzerinde çalıştığı mutant farede hemen hiç leptin üretilmiyor.

Bu da, hareket edemeyecek kadar şişman olan farenin devamlı açlık çekiyor olması anlamına geliyor.

Cambridge Üniversitesi'nden bir grup araştırmacının önderliğini yapan Stephen O'Rahilly, leptin yokluğunun aynı şeyi insanda da yaptığını keşfetti. *Nature*'daki makaleye göre O'Rahilly ve çalış-

ma arkadaşları, iki kuzen üzerinde yaptıkları araştırmada onlardaki mutant "Ob" genlerinin işlevsel leptin üretmediğini anlatıyorlar. 8 yaşında olan kız çocuğu 86 kg iken, iki yaşındaki erkek kuzeni 29 kg geliyor. Her ikisi de erken bebekliklerinden beri sürekli açlık çekiyor.

"Ob" geninin keşfinden 8 ay sonra, bozuk "Ob" geni olan fareye leptin verildiğinde, farenin iştahının ve kilosunun normale döndüğü gözlemlendi. Bu araştırmaya katılan gruplar ayrıca leptinin normal bir farede kilo kaybına yol açtığını gösterdiler. Kilo kaybı %10 kadar olsa bile, Mayıs 1995'te Amgen şirketi, Friedman'ın patenti için 20 milyon dolar ödedi.

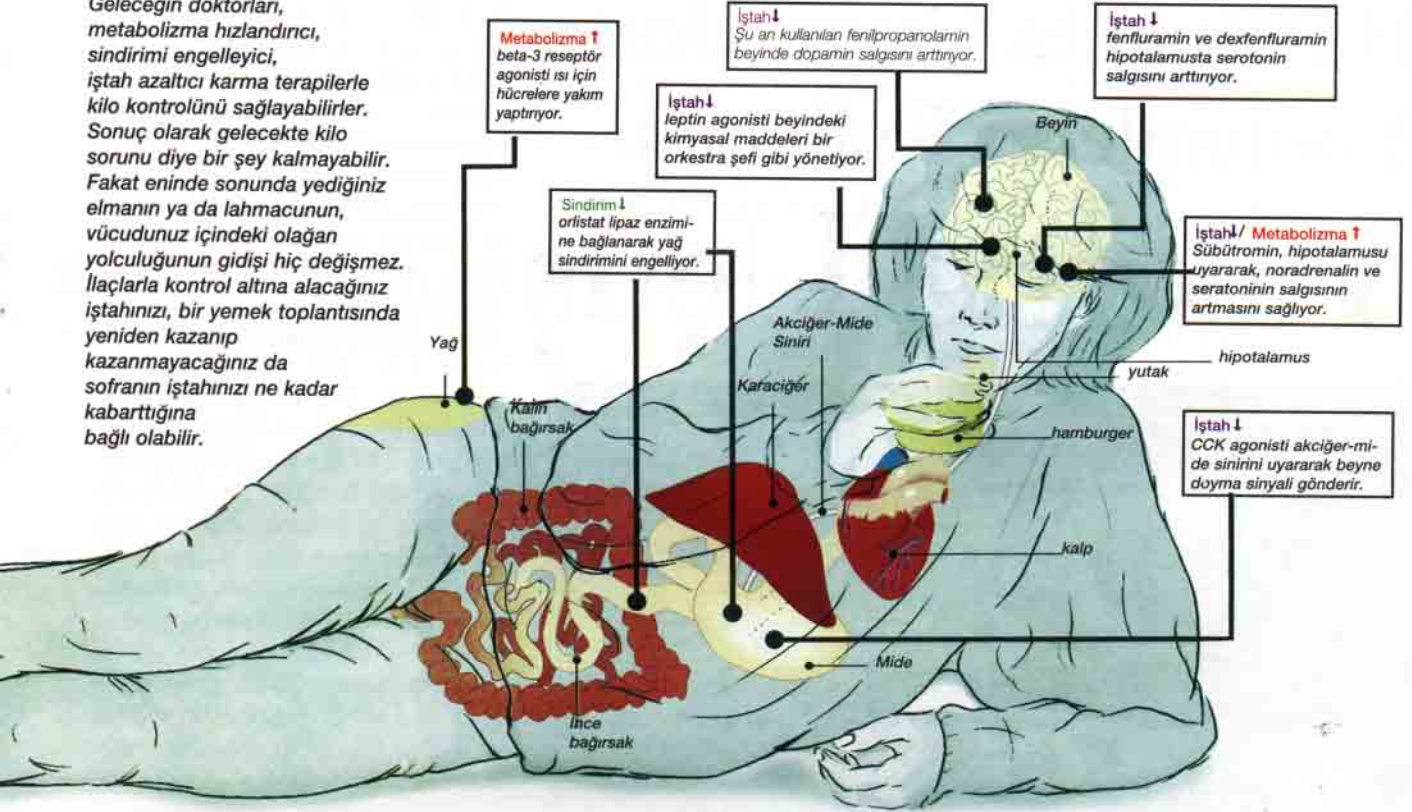


Araştırmacılar insanlardaki şişmanlığın leptin azlığından kaynaklandığını umuyorlardı. Fakat 1996'da Philadelphia, Thomas Jefferson Üniversitesi'nden Jose Caro'nun grubu, leptin seviyesinin şişman insanlarda normalden fazla olduğunu gösterdi; daha önce bahsettiğimiz iki kuzen bilinen tek istisna. Görünüşe göre leptin fazla üretiliyor olsa da şişman insanlar leptine daha az duyarlı. Şimdi, şişman kişilere daha da fazla leptin vermekle onlara kilo kaybettirileceği umuluyor.

Bu yıl Haziran ayında, Amgen, medyaya bazı umut veren sonuçlar duyurdu. Duyuruya göre, klini deneylerin ilk bölümünde, farklı dozlarda leptin enjekte edilmiş 30 hasta 3 ay gibi bir sürede 2 ile 4 kilogram vermişlerdir. Kontrol deneyi kısmında plasebo alan hastalar aynı dönemde 1,5 kg vermişlerdir. Tam bir mucize olmasa da bu veriler bir kanıt sayılabilir. Şu sıralar Amgen araştırmacıları, beyne daha verimli bir biçimde taşınmasını sağlamak, böylece leptini daha etkili kılmak için, biçimini değiştirme çalışmaları yapıyorlar.

Araştırmacılara göre, hipotalamusa ulaştıktan sonra, leptin, çeşitli iştah değiştirici kimyasal maddelerin gel-gitini etkiliyor. Örneğin, bir hayvan kilo kaybettiğinde kandaki leptin oranı dü-

Geleceğin doktorları, metabolizma hızlandırıcı, sindirimi engelleyici, iştah azaltıcı karma terapilerle kilo kontrolünü sağlayabilirler. Sonuç olarak gelecekte kilo sorunu diye bir şey kalmayabilir. Fakat eninde sonunda yediğiniz elmanın ya da lahmacunun, vücudunuz içindeki olağan yolculuğunun gidişi hiç değişmez. İlaçlarla kontrol altına alacağınız iştahınızı, bir yemek toplantısında yeniden kazanıp kazanmayacağınız da sofranın iştahınızı ne kadar kabarttığına bağlı olabilir.



şüyor ve hipotalamustaki nöropeptit Y miktarı artıyor. Nöropeptit Y farenin hipotalamusuna enjekte edildiğinde, fare aç kurtlar gibi yemeye başlıyor.

Tam tersine, hipotalamustaki melanokartin-4 (MC-4) alıcıları uyarıldığında fare az yemeye başlıyor. Ayrıca galanin, glukagon benzeri peptit-1 ve kortikotropin salgılayan hormon gibi beyindeki kimyasal maddeleri taklit ya da bloke eden ilaçlar da hayvanın iştahını etkiliyor. Tüm bu kimyasal madde değişimlerinin nasıl birbirine uyduğunu kimse bilmiyor; ama Hoffman La-Roche'tan Arthur Campfield "Leptin orkestra şefi gibi görünüyor." diyor.

Campfield, iştah kontrol ilaçları için en iyi yolun leptini atlamak ve leptinin açlığı arttırdığı ya da azalttığı güzergahlardan biri üzerinde çalışmak olabileceğini hesap ediyor. Campfield ve çalışma arkadaşları örneğin insanlarda iştahı kesen MC-4 agonistini geliştirmeye çalışıyorlar. Ayrıca New Jersey'deki bir grup araştırmacı da yeme güdüsü için kullanılan nöropeptit Y reseptörünün kullanımını engelleyici yollar arıyor.

Yediğiniz peynirli burger yolunun sonuna gelse de hâlâ müdahale için şansı var. Yağ yüklü hücrelerden gelen leptin iştahı kesmekle kalmıyor ayrıca

vücuda metabolizma hızını arttırmasını ve kalorileri yakmasını söylüyor. Eğer peynirli burgeri yememiş olsaydınız birkaç yağ hücresinin erimesine, leptin seviyenizin düşmesine ve metabolizmanızın yavaşlamasına sebep olacaktınız. Sonuçta ne kadar sıkı diyet yaparsanız yapın, vücudunuzun yağ depolarını kullanması o kadar zorlaşıyor. Egzersiz sadece bir yere kadar yardımcı oluyor. Tüm bunlar da, araştırmacıların sibutraminden daha etkili kalori yakturan ilaçlar aramaları gerektiği anlamına geliyor.

Birkaç ilaç şirketi, yağ hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve trigliseritlerin yanmasını sağlayan anahtar molekül beta-3 reseptörünü uyaracak kimyasal maddeler üzerinde deneyler yapıyor. Geçtiğimiz bahar Connecticut'ta, Pfizer Farmasötik'ten Robert Dow, Amerikan Kimya Kurumu'nun bir toplantısında insan beta-3 reseptörünü harekete geçiren bir kimyasal madde bulunduğunu açıkladı. Bu madde beta-3 reseptörünü harekete geçirirken, kalp ve akciğerlerdeki kas dokusunu kontrol eden hayati beta-1 ve beta-2 reseptörlerini hiç etkilemiyor.

Fare ve sıçanlarda, beta-3 agonisti iyi bir yağ yakıcı fakat etkisi sadece kemirgenlerde çok bulunan fakat insanlarda az olan kahverengi yağlarla sınırlı.

İnsanlarda çoğunlukta olan beyaz yağ hücreleri üzerinde çok az sayıda beta-3 reseptörü bulunuyor. Fakat, beta-3 agonisti kahverengi yağ hücrelerinin üretimini hem kahverengi hem beyaz yağ hücrelerini yapan ana hücreleri uyarak başlatabilir. "Şans var." diyor Dow.

Geleceğin doktorları, metabolizma hızlandırıcı, sindirimi engelleyici, iştah azaltıcı karma terapilerle kilo kontrolünü sağlayabilirler. Pi-Sunyer "Hipertansiyonda olduğu gibi terapi kombinasyonlarıyla karşılaşacağız." diyor. Şu an için gelecek kuşak kilo kontrol ilaçları reçeteye geçekten ihtiyacı olanlar için olanaklı. Sugg, "Bu ilaçlar geçekten hasta olanlar için." diyor. Fakat insan doğası neyse o; sonunda bu ilaçlar, dar kıyafetlerine sığmaya çalışan sürekli diyetçi üniversitelilerin eline geçecek. Bu tür insanlar için sağlık riski kozmetik faydadan çok daha önemli.

Bir de süper ilaçlarla ilgili olarak çok önemli olmayan başka bir risk ortaya çıkıyor. Kalçalarımıza doğru yol almayacağından emin olduğumuz köfte ve peynir yani peynirli burger o kadar da lezzetli gelmeyebilir.

Pool, R., New Scientist, 23 Ağustos 1997
Çeviri: Özgür Ergin

Konu Danışmanı: Tülin Gülay
Doç.Dr., ODTÜ Biyoloji Bölümü