

KİLOYLA GELEN ŞEKER HASTALIĞI

Şeker hastalığı günümüzde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan birisi. Kandaki şeker düzeyinin, vücut tarafından kontrol edilemeyerek yükselmesi şeker hastalığına yol açıyor. Yemek yedikten sonra barsaklardan emilen karbonhidrat türü gıdalar, kan şekerini yükseltiyor. Kandaki şeker belli bir seviyeye geldiğinde de karında bağırsakların arkasında bulunan pankreas bezi, insülin denen bir hormon salgılıyor. Pankreasdaki beta hücrelerinden salgılanan insülin, hücrelerin yüzeyinde bulunan özel almaçlara bağlanarak, kandaki fazla miktardaki şekerin hücreler içerisine pompalanmasını ve depolanmasını sağlıyor. Böylece, kan şeker seviyesi belirli bir aralıkta tutuluyor. Pankreas bezinden insülin salgılanması azalır veya hücre yüzeyindeki alıcılar insüline direnç kazanırsa, kandaki şeker hücre içerisine giremiyor. Böylece, kan dolaşımını terk edemeyen şeker molekülleri birikerek şeker hastalığına yol açıyor.

Şeker hastalığı, tedavi edilmediği takdirde körlük, böbrek hastalığı ve ayaklarda iyileşmeyen yaralar oluşturuyor. Bu nedenle bu hastalığın erken teşhis ve tedavisi çok önemli. Ancak, daha önemli bir konuya, bu hastalığın engellenebilmesi. Şeker hastalığının iki tipi var. Bunlardan Tip I şeker hastalığı erken yaşlarda görülüyor. Bu tip şeker hastalığı, pankreasdaki beta hücrelerinin insülin salgılamasına bağlı geliyor. Tip I şeker hastalığı kalıtsal; yani kişinin bu hastalığa yakalanıp yakalanmayacağı gene-

tik olarak belirlenmiş durumda. Bu hastalığı engellemenin yolu da tip I tip şeker hastalığı olan kişilerin, aynı hastalığı olan kişilerle evlenmekten kaçınmaları. Anne ya da babası tip I şeker hastalığı olan çocukların küçük yaşlardan itibaren yakın takibe alınması gerekiyor.

Şeker hastalığının diğer türü olan Tip II, doğuştan gelen bir hastalık de-

nü, tip II şeker hastaları oluşturuyor. İlerleyen teknoloji, hazır gıdalar, beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi faktörler, toplumlarda kilolu insan sayısında artışa sebep oluyor. Yayımlanan istatistiklere göre ABD'deki insanların yaklaşık üçte biri kilolu. Ancak, her kilolu insan tip II şeker hastalığına yakalanmıyor. Bu nedenle tip II şeker hastalığına yatkınlık oluşturan genetik fak-

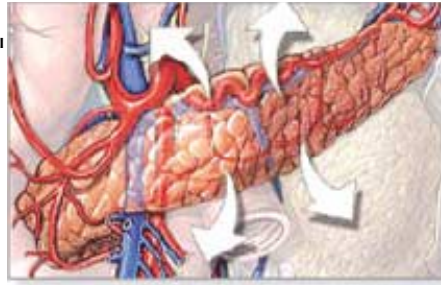
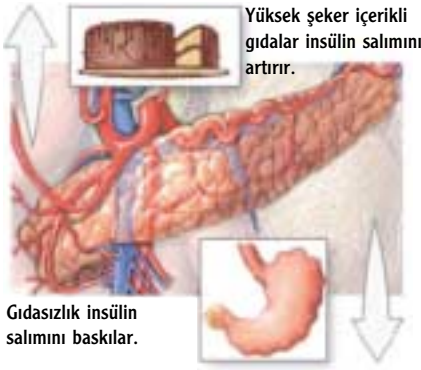
törler araştırılıyor. Çevresel ve etnik faktörler de bu hastalığın oluşumunda rol oynuyor. Şeker hastalığı zencilerde %13 oranında görülürken, bu oran Latin Amerikalılarda %10, beyazlarda ise %6.5 civarında. Arizona'da yaşayan Pima kıızılderililerinde ise her iki kişiden birinin şeker hastalığı var.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) teşkilatının rakamlarına göre, halen dünyada 150 milyon şeker hastası var. Bu rakamın 2025 yılında iki katına çıkacağı tahmin ediliyor. Daha da endişe verici olan gerçekse tip II şeker hastalığının günümüzde genç insanları ve hatta çocukları da etkiliyor olması. Hastalık ne kadar erken yaşta başlarsa ilerde böbrek hastalığı, körlük, kalp hasta-

lığı görülme riski de o kadar fazla oluyor. Bu nedenle tip II şeker hastalığı gittikçe artan bir sağlık sorunu haline geliyor. Yale Üniversitesi'nde fazla kilolu 167 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, bu çocukların yaklaşık dörtte birinde gizli şeker hastalığı olduğu ortaya çıktı. Gizli şeker hastalığı, aç karnına alınan kan şekerinde ortaya çıkmı-



ğil. Bu tipte insülin salgılanması genellikle normal yüzeylerde oluyor, fakat vücut zamanla insüline direnç kazanıyor; böylece de insülinin etkisi azalıyor. İleri yaşlarda görülen bu tip şeker hastalığına genellikle fazla kilolar yol açıyor. ABD'de son 3 yıl içerisinde şeker hastalarının sayısında yaklaşık %50 artış görüldü. Bu artışın neredeyse tümü-



Normal insülin üretimi.



Yetersiz insülin üretimi.

yor. Gizli şeker, açlık kan şekerinin normal olmasına karşın kişiye şeker verildikten sonra alınan kan şekerlerinin çok yüksek olması ile anlaşılıyor. Bu, çocuklarda erken yaşlarda önlem alınmazsa, ileride ciddi şeker hastalığına dönüşüyor. Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, egzersiz programlarının başlatılması gibi değişiklikler kilolu çocuklarda ileride şeker hastalığına yakalanma riskini %60 oranında azaltıyor.

Gelişmiş ülkelerde, refah seviyesinin artmasına ve hayat şartlarının değişmesine paralel olarak, ortalama insan ağırlığı da artıyor. Buna bağlı tip II şeker hastalığına yakalanan insan sayısı da özellikle gelişmiş ülkelerde giderek artıyor. Ciddi toplumsal sağlık sorunu haline gelen tip II şeker hastalığı, kalp ve böbrek hastalıklarına da yol açtığı için, insan hayatını kısaltan önemli bir hastalık. Dengeli beslenme ve düzenli fiziksel etkinlik bu hastalığın önüne geçmede en önemli faktörler. Ancak, gelişen toplumlarda bunu sağlamak her zaman mümkün görünmüyor. Bu nedenle, bilim adamları şişmanlığın biyolojisini ve mekanizmalarını araştırıp köküne yönelik tedaviler geliştirmeye çalışıyor. Gen tedavisiyle şişmanlığın önüne geçmek ya da fazla kilolu kişilerde insüline direnci ortadan kaldırmak en önemli tedavi hedefleri.

Şişmanlığın Biyolojisi

Fazla kilo ile şeker hastalığı arasındaki ilişki ve şişmanlığın biyolojisi günümüzde en çok araştırılan konulardan biri. Eskiden, yağ dokusunun sadece yağların depolanmasına yaradığı düşünülürdü. Yapılan son araştırmalar, vücuttaki yağ dokusunun yalnızca fazla yağları depolamakla kalmayıp, çeşitli hormonal maddeler salgılayarak vücudun dengesini düzenlediğini gösterdi. Yağ dokusundan salgılanan maddeler-

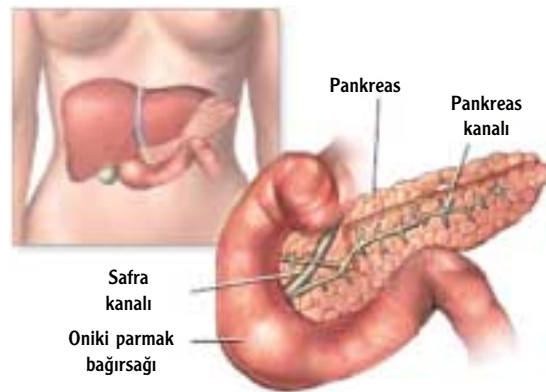
den biri "leptin". Normal kilodaki kişilerde bu hormon, iştahı azaltıp şişmanlığı önüyor. Böylece leptin, şeker hastalığına karşı bir tür koruyucu görev üstleniyor. Ancak fazla kilolu kişilerde bu hormon aşırı salgılanıyor ve bilinmeyen bir nedenle bu leptine direnç geliyor. Leptine karşı vücutta gelişen bu direnç, kilolu kişilerde şeker hastalığına zemin hazırlayan sebeplerden olabilir. Yağ dokusunda salgılanan diğer bir hormonsa, "resistin". Bu hormon, insülinin etkisini azaltarak kan şekerini yükseltiyor. Normal kilodaki veya zayıf kişilerde kan şekerinin ani ve tehlikeli düşüşünü engelliyor. Kilolu kişilerdeyse fazla salgılanarak vücutta insüline direnç gelişmesine sebep oluyor. Bu da, aşırı kilolu kişilerde şeker hastalığı oluşturabiliyor. New York'taki Albert Einstein Tıp Fakültesi'nde yapılan araştırmada aşırı kilolu kişilerde "adiponektin" denilen bir hormonun yetersiz salgılandığı gösterildi. Bu hormon, insülinin etkisini artırarak kan şekerinin düşmesine yarıyor. Kilolu kişilerdeyse bu hormon yetersiz olduğu için, insülin etkisini yeterince gösteremiyor.

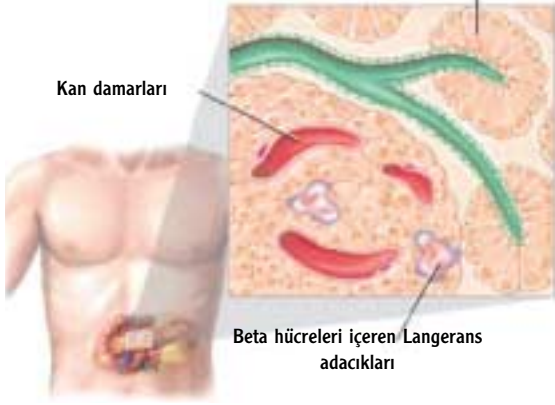
Aşırı kilolu kişilerde, yağ dokusundan salgılanan yağ asitleri de insülinin etkisini azaltıyor. Kandaki fazla şekerin en çok depolandığı yerler, kas dokusu.

İnsülin hormonu sayesinde kandaki şeker molekülleri kas hücrelerine girerek burada depolanıyor. Gerekli olduğu zaman buradan ayrılarak tekrar kan dolaşımına katılıyor. Kilolu kişilerde fazla salgılanan yağ asitleri, insülinin görevini yapmasını engelleyerek şekerlerin kas içerisine girmesini önüyor. Kan şekerini yükselten hormonlardan biri olan kortizon da, aşırı kilolu kişilerde daha çok salgılanıyor. Kortizon, yağ asitlerinin miktarını artırarak insüline direnç gelişmesine sebep oluyor. Kilolu kişilerde kortizon yapımını gerçekleştiren 11-beta-HSD isimli protein, normalin üzerinde. Bu protein farelere verildiğinde, kortizon yapımı artıyor, insüline direnç başlıyor ve sonunda fareler şeker hastası oluyorlar.

Her ne kadar tip II şeker hastalığı insülin direnci ile başlıyorsa da, bu hastaların üçte birinde, pankreastaki insülin salgılayan beta hücreleri ölüyor ve insülin tedavisi gerekiyor. Aşırı kilolu hastalarda beta hücrelerini öldüren neden tam olarak bilinmese de, yağ asitlerinin sebep olduğu düşünülüyor. Yağ asitleri, beta hücreleri içerisinde ilk olarak "seramid" denilen bir maddeye dönüşüyor. Bu madde, beta hücresinde ölüme yol açıyor. Seramid her zaman beta hücresini öldürmüyor. Bazen de sadece hücrenin insülin salgılamasını engelliyor.

Tip II şeker hastalığının oluşum mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değil. Birden fazla sebebin yol açtığı düşünülüyor. Genetik faktörlerin önemiye giderek daha fazla anlaşılıyor. Şişmanlığın biyolojisi anlaşıldıkça, tip II şeker hastalığının oluşumu daha iyi anlaşılacak. Bu hastalığın temeli anlaşıldıkça da te-





davisi daha etkin yapılabilecek. Fakat daha da önemlisi, aşırı kilo alımının önüne geçilebilmesi ve böylece şeker hastalığının önlenmesi.

Genetik Yatkınlık

Her kilolu insanda tip II şeker hastalığı görülüyor. Bu da kişilerde genetik bir yatkınlığın şeker hastalığına yol açabileceğini düşündürüyor. Halen şeker hastalığına yatkınlık oluşturduğu gösterilen yaklaşık bir düzine genetik

bozukluk var. Bunlardan beş tanesi insülin salgılanmasını kontrol eden genler. Bu genlerin yapısında mutasyon denen bozukluklar, insülin salgılanmasını olumsuz etkiliyor. Örneğin HNF-1a denilen bir gendeki bozukluk, insülin yapımını azaltıyor. Bu gende mutasyonu olan Oji-Crees yerlilerinde %40 oranında şeker hastalığı

görülmüyor. Protein yıkımında rol oynayan "calpain-10" adlı moleküldeki küçük bir yapı hatası, Meksikalı ve siyah Amerikalılarda tip II şeker hastalığına yakalanma riskini artırıyor. Bazı araştırmacılara göre, bu gendeki bozukluk siyah Amerikalı şeker hastalarının %25'inde var. Tip II şeker hastalığına yatkınlık oluşturan durumlardan biri de, PPAR-g adlı proteini kodlayan gendeki bozukluk. Bu proteinin sentezindeki bozukluk, insüline karşı hücrelerin hassasiyetini azaltarak insülinin et-

kinisini azaltıyor. Şeker hastalığının tedavisinde kullanılan yeni bir sınıf ilaç olan "tizolidinedion" lar PPAR-g aktivitesini artırarak kan şekerini düşürüyor. Şeker hastalığının genetik kökenine inilerek bu noktadaki bozuklukların düzeltilmesi, gen tedavisinin temelini oluşturuyor. Şeker hastalığıyla bağlantılı genler daha iyi anlaşıldıkça tedavisi de kolaylaşacak ve belki de önümüzdeki on yıl içerisinde bozuk olan gen yenisiyle değiştirilerek şeker hastalığı tamamen ortadan kaldırılacak.

Doç. Dr. Ferda Şenel
Doktor Sami Ulus Çocuk Hastanesi

Kaynaklar
<http://www.usda.gov/cnpp/WP%20Obesity%20Article.htm>
<http://healthlink.mcw.edu/article/941223597.html>
Ali H. Mokdad, PhD; Barbara A. Bowman, PhD; Earl S. Ford, MD, MPH; Frank Vinicor, MD, MPH; James S. Marks, MD, MPH; Jeffrey P. Koplan, MD, MPH : The Continuing Epidemics of Obesity and Diabetes in the United States. JAMA. 2001;286:1195-1200
http://www.mrc.ac.uk/index/public_interest/public_topical_issues/public-obesity_and_diabetes.htm
http://www.regeneron.com/research/disease_template.asp?v_c_id=10
Maehr J. : A review of obesity in adolescence. Md Med. 2002 Summer;3(3):32-7.
Knehans AW. : Childhood obesity: why is this happening to our children? J Okla State Med Assoc. 2002 Aug;95(8):539-44.

Obezite ve İnsan Genomu Çalışmaları

"İnsan Genom Projesi" (Human Genom Organization, HUGO) ile yaşamın şifresini saklayan ve genlerin yapı taşı olan DNA'nın sırları yavaş yavaş çözülmeye başlandı. Vücudumuzdaki her hücrede yaklaşık 32 bin adet gen olduğu gösterildi. Genler, hücrelerin ve organların gelişmesini, uyum içerisinde çalışmasını sağlayan binlerce farklı proteinin üretimi için gerekli şifreyi saklayan DNA dizileri. Genlerde ortaya çıkabilecek ve "mutasyon" adı verilen bozukluklar genetik kökenli hastalıklara yol açıyor. Kalıtsal olarak bilinen bu hastalıklar kuşaktan kuşağa taşınıyor. HUGO projesinin amacı genetik şifreyi çözmek ve genlerin birbirleri ile nasıl iletişim kurduklarını keşfedip hangi genlerin hangi hastalıklardan sorumlu olduğunu bulmak. Genlerdeki bozulmaların neden olduğu düşünülen kanser, diyabet gibi hastalıklara her geçen gün bir yenisi ekleniyor. Son yıllarda, aşırı şişmanlık olarak bilinen "obezite" ve genetik temelleri üzerinde yoğun çalışmalar yapıyor. Artık günümüzde aşırı kilo almanın, yani obezitenin sadece ölçüyü fazla kaçırmaya veya yemeği frenleyememesine bağlı olmadığı biliniyor. Günümüzde obeziteye, kalp ve şeker hastalığı riskini önemli ölçüde artıran ve dünya üzerinde en hızlı yayılan hastalık gözü ile bakılıyor. Bilim adamları obezitenin sadece fazla kalori alımı ve hareketsizliğe değil, vücuttaki hormonların düzensiz çalışmasına bağlı ortaya çıktığını ve bunda da genlerin rolü olduğu görüşünü paylaşıyor. 1990'lı yıllarda keşfedilen leptin hormonundan sonra "ghrelin" adı verilen ve mideden beyindeki iştah merkezine sinyal gönderen yeni bir hormon bulundu. Bu yıl Amerikan Endokrin Birliği'nin



ABD'nin San Francisco kentinde düzenlediği kongrede Dr. Cummings genetik nedeni şişmanlığa sahip olduğunu düşündükleri bir grup hastada bu hormonun normal insanlara göre çok yüksek olduğunu saptadıklarını belirtti. Bu hormonun nasıl şişmanlığa sebep olduğu halen tam olarak bilinmiyor.

Artık günümüzde obeziteye neden olan veya onunla ilişkili genlerin haritası çıkartılıyor. Fransa'da yapılan bir taramada 10'uncu kromozomun ortasına yakın bir bölgenin bu ülkedeki obezitenin %30'undan sorumlu olduğu gösterildi. Obeziteyle ilişkili olduğu düşünülen genlerin başlıcaları "beta 3 adrenerejik reseptör" (B3AR), "uncoupling protein 1" (UCP1) ve "lipoprotein lipaz" (LPL) genleri. Leptin (LEP), leptin reseptör (LEPR), prohormon konvertaz (PC1), melanokortin 4 reseptör (MC4-R) genlerindeki mutasyonlar da obeziteye neden olabiliyor.

Ülkemizde de obezite üzerine önemli çalışmalar var. İlk olarak 1997 yılında başlatılan "Türk Obezi-

te Genom Projesi" ülkemizdeki obezlerdeki genetik bozuklukları tespit etmeyi hedefliyor. Yapılan bir araştırmada akraba evliliklerinin çok fazla olduğu bir Türk ailede leptin geninde bozukluk tespit edildi. Bu gende bozukluk olduğunda, iştahı azaltan bir hormon olan leptin yeterince salgılanmıyor ve kişi aşırı kilo almaya başlıyor. Obeziteyle ilişkisi tespit edilen diğer bir gen de MC4-R. MC4-R gıda alımında rol oynayan bir algılayıcı. MC4-R genindeki bir mutasyon neticesinde bu algılayıcının normal yapımı bozuluyor ve obezite meydana geliyor. Ülkemizde yapılan bir çalışmada aşırı kilolu 40 kişinin birinde MC4-R geninde mutasyon tespit edildi.

Obeziteyle ilişkili bir çok gen olduğu düşünülüyor. Genetik mühendisleri genetik şifredeki bozukluklara bağlı hastalıkların kökenini ve tedavi şekillerini araştırıyor. Bozuk olan genlerin saptanıp bu genlerin ya da hücrelerin yenisiyle değiştirilmesi en önemli hedef. Virüs kılıfları içerisinde yerleştirilerek vücuda verilen sağlıklı genler,le bir çok genetik hastalığın tedavisi hedefleniyor. Son yıllarda genetik kökenli hastalıkların tedavisinde kök hücreler de kullanılıyor. Genetik şifresi düzenlenmiş olan kök hücreyi vücuda vererek hastalıklı hücrelerin yerine geçmesi sağlanabiliyor. Moleküler biyoloji ve gen mühendisliğindeki ilerlemeler hayatın sırlarıyla ilgili her gün yeni bilgilerin elde edilmesini sağlıyor. Belki de ileride insan genomu baştan programlanabilecek ve genetik kökenli hastalıklar oluşmadan tedavi edilebilecek.

Türkiye'de obezler üzerindeki genetik çalışmalarıyla TÜBİTAK Türkiye Tıp Araştırma Ödülü alan Doç. Dr. Metin Özata'nın araştırma sonuçlarıyla, asistanı Gökhan Özişik'in sağladığı web adreslerinden derlenmiştir.

