



DERLEME

ENDOKANABİNOİD SİSTEMİN , ENERJİ METABOLİZMASI VE OBEZİTEYE ETKİSİ

Emel Tüfekçi Alphan¹, Nevin Yılmaz²

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Eğitim Fakültesi, Sağlık Eğitimi, İstanbul, Turkey ²Virginia Commonwealth Üniversitesi, Tıp Fakültesi , Hepatoloji , Richmond, USA

ÖZET

Son zamanlarda hint keneviri ve onun majör psikotropik komponenti olan, $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol, KB₁ kanabinoid reseptörleri ve endojen bağlarını içeren endokanabinoidlerin, enerji dengesini kontrol ederek iştahı stimüle ettiği ve vücut ağırlığını artırdığı belirlenmiştir. Hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan klinik çalışmalarda, endokanabinoid sistemin, besin alımını santral ve periferik mekanizmalarla kontrol ettiği, lipogenez ve yağ birikimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu makalede, endokanabinoid sistemin oluşumu, reseptörleri, bağları ve bu fizyolojik sistemin enerji metabolizması ve obezite üzerine olan etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endokanabinoid system, Esrar, Obezite , Enerji metabolizması

THE EFFECT OF ENDOCANNABINOID SYSTEM ON ENERGY METABOLISM AND OBESITY

ABSTRACT

Recently, it has been defined that Marijuana and its major psychotropic component $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, CB1 cannabinoid receptors and endocannabinoids which include endogenous ligands stimulate appetite and increase body weight by controlling energy balance.

It has been shown in the animal experiments and human clinical studies that the endocannabinoid system controls food intake by central and peripheral mechanism and stimulates lipogenesis and fat accumulation.

The formation of endocannabinoid system and its receptors, ligands and energy metabolism of this physiological system and its effect on energy metabolism have been discussed.

Key words: Endocannabinoid system, Marijuana, Obesity, Energy balance

GİRİŞ

ENDOKANABİNOİD SİSTEM (EKS) NEDİR?

EKS, son yıllarda tanımlanan fizyolojik bir sistemdir. Endokanabinoidler, Kanabinoid reseptör tip 1 (KB₁) ve Kanabinoid reseptör tip 2 (KB₂) reseptörlerine bağlanabilen endojen yağlardır. KB₁, enerji dengesi ve vücut ağırlığını kontrol eden hipotalamik nükleustaki nöronlarda ve besin isteğinin oluşmasına aracılık ettiğine inanılan mezolimbik sistemdeki nöronlarda bulunur.

İletişim Bilgileri:

Dr. Emel Tüfekçi Alphan

Marmara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi, Sağlık Eğitimi,
İstanbul, Turkey

e-mail: emel_alphan@yahoo.com

Açlıkta, besin alımını sağlamak için KB₁'in aktive olması gereklidir, KB₁'in aktive edilmesi lezzetli bir besinin alımını stimüle eder. KB₁'in stimüle edilmesi, hem nükleus akumbenste bulunan dopaminin, hem de hipotalamustaki iştah açıcı ve iştahı baskılayıcı bazı araçların salınımına neden olur^{1,2,3}. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KB₁'in, enerji metabolizmasını düzenleyen yağ dokusu ve sindirim sistemi (SS) gibi bazı organlarda da bulunduğunu kanıtlamıştır. Hayvan modellerinde, KB₁'in kalıcı olarak

Marmara Medical Journal 2007;20(3);202-214



aşırı aktive edilmesi ile, EKS sentezinin uyarılmasının, obeziteye ve obezitenin sürdürülmesine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Periferde, KB₁'in aktive edilmesinin yağ dokularında lipogenezi uyardığı ve yağ asidi oksidasyonunu ve serbest yağ asidi klirensini arttıran adiponektin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca obez hayvanlardan çıkarılan yağ dokularının KB₁'i "upregülasyon"a uğrattığı gösterilmiştir^{4,5}. Bu sonuçlarla, obezite ve obeziteye eşlik eden kalp-damar hastalığı risk faktörlerinin tedavisinde, yeni kuşak ilaç olan KB₁ blokerlerinin geliştirilmesinin yolu açılmıştır^{6,7}. EKS, enerji dengesinin bileşenlerinden; yeme davranışını, karaciğerde yağ üretimini, kaslara glikoz alımını ve pankreatik fonksiyonları düzenler.

- EKS'nin santral ve periferik stimülasyonu; kilo alma, yağ üretimi ve depolanması, insülin direnci, dislipidemi, gecikmiş glikoz homeostazı ile sonuçlanır.
- EKS, obezitenin artmasına yol açar,
- EKS, kilo almaya neden olan yeme mekanizmalarını etkiler,
- EKS reseptörlerinin baskılanması, metabolik sendrom bileşenlerinin hepsini düzelterek, metabolik sendrom prevalansını düşürür.
- EKS'nin yeme davranışını, enerji dengesini, karaciğer yağ üretimini ve glikoz homeostazını değiştirdiği gösterilmiştir.

EKS, ayrıca: ağrı algısı, motor kontrol, hatırlama ve öğrenme, immün ve inflamatuvar yanıtlar, sinirlerin korunması, intra oküler basınç gibi çok sayıda fizyolojik süreci de etkiler^{1,2,3,6}.

ENDOKANABİNOİD SİSTEMİN BİLEŞENLERİ

Reseptörler, Bağlar, Endokanabinoidlerin Oluşumu ve İnaktivasyonu

Kanabis Sativa'nın iştah açıcı ve antiemetik özellikleri olduğu bilinmektedir. Kanabis sativa (kendir, hint kenevir-i-esrar) "kanabinoid" adı verilen ve kimyasal olarak 21 karbonlu bir alkaloid içeren bir bitkidir. Farmakolojik açıdan aktif bileşenleri Δ9-tetrahidrokanabinol (THK), kanabidiol (KBD) ve Kanabinol (KBN)'dür. Kanabinoid terimi şimdi kanabinoid reseptörlerini aktive edebilen bütün bu maddeler için

kullanılmaktadır. Kanabis Sativa yüzyıllardır tıbbi ve rekreasyonel amaçlarla kullanılmaktadır. Kanabis Sativa bitkisinin açlık ve besin alımının uyarılmasını da içeren fizyolojik ve psikolojik etkileri olduğu, MS 300 yılından beri bilinmektedir. 19.yüzyılda, Avrupa Tıp Topluluğu, esrarın, oföri, relaksasyon, analjezik etkisi olduğuna ve iştahı artırdığına dair kanıtları yayınlamıştır^{2,3}. Kanabislerin inhalasyonu ile, öncelikle şekerli barlar, bisküvi ve kek gibi atıştırmalıkların tüketiminde ve sıklığındaki artışla kalori alımının arttığı gözlenmiş, buna karşın şekerli içeceklerin (kola ve meyve suyu gibi) veya lezzetli katı maddelerin (patates cipsi gibi) tüketimini daha az etkilediği bulunmuştur. Çeşitli şekillerde verilen atıştırmalıklar üzerinde THK'nin benzer etkileri rapor edilmiştir. İlacın iştah açıcı etkileri, anoreksiya nervozada, AIDS'li hastalarda kilo kaybı ve iştah kaybının tedavisinde klinik olarak kullanılmıştır⁸. Son zamanlarda, batı toplumundaki hekimler, illegal ilaçlardan birisi olmasına rağmen, bir THK analogu olan nabilone'u, anti kanser ilaçlarının oluşturduğu kusma ve bulantıyı önlemek için yaygın olarak kullanmışlardır. THK, ABD'de antiemetik ve iştah açıcı olarak kullanılan lisanslı bir ilaçtır^{1,2,3,6}. Yapılan bir araştırmada, kanabinoid reseptör antagonisti rimonabantın (SR141716), "Lipid Raft-Mediated" yoluyla insanlardaki meme kanserinde hücre çoğalmasını baskıladığı gösterilmiştir⁸.

Araşidonik asit türevleri olan kanabisler, bitkilerde çok nadirdir. Yapılan bir araştırmada, İsrail yapımı çikolatalarda endokanabinoide benzer bir bileşik olan oleamid saptanmıştır⁹. Oleamid, soya fasulyesi, fındık, yulaf ve darıda da bulunur. Oleamid, yağ asidi amid hidrolazın inhibitörüdür, bu enzimin oleamidi anandamide yıkabileceği, böylece besinlerin endojen anandamid düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Oleamidin yüksek dozlarının (200 mg/kg), aktivasyon, sedasyon ve ağrı kesici gibi anandamide benzer etkileri bulunmuştur⁹.

Kanabislerin aktif bileşeni Δ9-tetrahidrokanabinol (THK), 1964'te izole edilmiştir, fakat, kanabinoid reseptörleri ve endojen



bağlarının keşfi, son 15 yılda gerçekleşmiştir ve bu keşifler, önemli endojen sinyal sistemi olan endokanabinoid sistemin temel özelliklerinin bulunmasına olanak tanımıştır¹⁻³. Tablo 1’de endokanabinoid sistemin tarihçesi özetlenmiştir.

KB ve KB2 Reseptörleri

EKS’de KB₁ ve KB₂ adı verilen 2 adet kanabinoid reseptörü vardır. KB₁, ilk tanımlanan reseptördür ve santral sinir sisteminde bulunur^{2,3}. KB₂ reseptörleri, primer olarak immün sistemde salgılanırlar, enerji homeostazında ve besin alımında rolleri yoktur. 1990’da ilk kanabinoid reseptörünün özellikleri belirlenmiştir. Bu reseptöre KB₁ adı verildikten sonra, ikinci kanabinoid reseptörü 1993’te klonlanmıştır.

KB₁ ve KB₂ reseptörlerinin her ikisi de G-proteine bağlı reseptörlerdir ve hücre içi sinyalleri uyaran özel hücre dışı taşıma fonksiyonu olan hücre membranlarına bağlı proteinlerin farklı familyasındadırlar². Sinir sistemi içinde, KB₁ reseptörleri, santral ve periferik nöronların her ikisinden de salgılanırlar. Fonksiyonlarından birisi, nörotransmitter salınımını baskılamaktır. KB₁ reseptörleri, santral sinir sisteminde (SSS) yüksek düzeylerde olup, özellikle, beyin bilişsel fonksiyonu olan bölgelerinde yer alırlar. Endokanabinoid sistemin, motor aktivite ve hafıza işlemlerinde önemli rolleri vardır. KB₁ reseptörlerinin çoğu, presinaptik nöronlarda eksprese edilirler.

KB₁ reseptörleri, nöronlarda olduğu kadar, astrositlerde de bulunur. Astrositlerdeki KB₁’in aktivasyonu, beyine enerji sağlayan glikoz oksidasyonunun ve ketogenezin artmasıyla sonuçlanır. Perivasküler astrositler, serebral arter ve nöronların arasında lokalize olmuşlardır ve komşu nöronlara enerji sağlarlar. Bu yüzden astrositlerdeki KB₁’in aktivasyonu, sağlanan enerjinin, kandan nöronlara geçişini düzenleyebilir³.

KB₁ reseptörleri, enerji homeostazını kontrol eden santral ve periferik bölgelerin çoğunda bulunur. SSS’nin dışında, KB₁ reseptörleri, yağ dokusu, sindirim sistemi, pankreas ve kas gibi periferik doku ve organlarda bulunur. Vazodilatasyon, endotelial büyüme ve çoğalma gibi olası etkileri nedeniyle de, kalp ve damar sisteminde de önemi bulunmaktadır. KB₂ reseptörleri ise, immün sistem ve kan hücrelerinde bulunur. KB₂ reseptörlerinin, besin alımı ve enerji homeostazında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir^{1,3,4,6}. Fizyolojik olarak EKS’nin, enerji dengesini modüle etme, yeme davranışı, hepatik lipogenez ve belki de glikoz homeostazında rolü olduğuna dair kanıtlar, hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan klinik çalışmalarda ortaya konmuştur^{7,10} (Şekil 1).

Endojen Kanabinoid Reseptör Bağları

Endojen kanabinoid reseptörlerinin bağları; KB₁/KB₂ agonisti olan anandamid ve 2-araşidonil-gliserol’dür (2-AG) ve bunları KB₁ aktive eder. KB₁ reseptörlerinin özelliklerinin belirlenmesinden birkaç yıl sonra, ilk iki endojen kanabinoid reseptör bağı veya kanabinoidler keşfedilmiştir². İlk bağ, N-Araşidonil Etanolamin veya AEA, Anandamid olarak isimlendirilmiştir. İkinci bağ, 2-Araşidonil Gliserol veya 2-AG olarak adlandırılmıştır. Anandamid ve 2-AG, üzerinde en çok çalışılan kanabinoidlerdendirler, prekürsörleri farklı olan biyosentetik yollarla hücre membranlarının fosfolipidlerinden sentezlenirler. Her iki bağ da, KB₁ reseptörlerini bağlayarak aktive eden, endojen yağ türevleridirler. KB₁ ve KB₂ reseptörlerinin her ikisi de agonisttir. 2-AG kanabinoidin sinyal görevine ilave olarak, çeşitli metabolik süreçlerde de görev almasından dolayı, genellikle, dokulardaki ve hücrelerdeki 2-AG seviyeleri, anandamiden daha yüksektir^{2,3,12,13}.



Tablo I: Endokanabinoid Sistemin Tarihçesi (2)

YIL	BULGULAR
1964	Kanabis Sativa'nın aktif yapısı delta 9 THK, izole edildi
1988	Sıçan beyinlerinde, kanabinoid bağlama sisteminin yeri keşfedildi.
1990	Sıçanların G proteini ile bağlantılı kanabinoid reseptör tip 1 (KB ₁) klonlandı
1991	İnsan KB ₁ reseptörü klonlandı.
1992	İlk endojen kanabinoid olan anandamid keşfedildi.
1993	Periferdeki CB ₂ reseptörü klonlandı.
1995	Mide ve beyindeki ikinci endokanabinoid olan 2-araşidonil gliserol (2AG) izole edildi.
2000-2005	KB ₁ reseptörlerinin yaygın olduğunun bulunması ile periferik EKS karakterize edildi ve EKS'nin obezitedeki rolü, sigara bağımlılığı, kalp-damar sistemi ve metabolik fonksiyonları ile ilgili çalışmalar yapıldı.

	Aktivite alanı	Mekanizma	Klinik etkisi	KB ₁ blokajının etkileri
	Hipotalamus Nukleus akumbens	↑ Besin alımı	Vücut ağırlığının ve Bel ölçüsünün artması	↓ Besin alımı
	Yağ dokusu	↓ Adiponektin ↑ Lipogenez	Dislipidemi İnsülin direnci	↑ Adiponektin ↓ Lipogenez
	Kaslar	↓ İnsülinin uyardığı glikoz alımı	İnsülin direnci	↑ Glikoz alımı
	Karaciğer	↑ Yağ asidi sentezini düzenleyen enzimler	Dislipidemi İnsülin direnci Yağlı karaciğer	↓ Lipogenez
	Sindirim Sistemi	↓ Tokluk sinyalleri Motilite ve mide boşalması	Vücut Ağırlığının artması Enerji alımının artması	↑ Tokluk sinyalleri

□ ; Azalma, □ artış .

Şekil 1: Endokanabinoid sistemin santral ve periferik aktivite alanı, Mekanizması, Klinik etkisi² ve KB₁ blokajının etkileri¹¹

Endokanabinoidlerin Oluşumu ve İnaktivasyonu

Araşidonik asit türevleri olan endokanabinoidler, ihtiyaç olduğunda, sentezlenir, bağlanır ve KB₁ reseptörlerini aktive ederek, hızla yıkılırlar. Anandamid ve 2-AG, uzun zincirli yağ asitlerinden olan araşidonik asitten elde edilirler. Anandamid ve 2-AG fosfolipide bağlı olarak sentezlenir. Ön maddelerinden, anandamid ve 2-AG oluşumunu katalize eden enzimler; fosfolipaz olan N-açilfosfatidiletanolamin ve diaçilgliserol lipazdır (DAG). SSS'nin çoğunda, diğer nörotransmitterler gibi, fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak,

sentetik enzimlerinin aktivasyonu ile ihtiyaç duyulduğunda kullanılmak üzere önceden yapılır ve depo edilir^{2,3}. Anandamid ve 2 AG, enzimatik hidrolizi takiben, hücrelerin içine 2 adım mekanizması ile taşınarak elimine edilir. Bu hızlı deaktivasyon sürecinden dolayı endokanabinoidler, öncelikle, komşu hücrelerin yüzeylerindeki endokanabinoid reseptörlerine bağlanırlar, aktive olarak sentez yerlerine hareket ederler^{12,13}.

Biyosentezlendikten sonra, endokanabinoidler, hücre dışı boşluğa hızla salgılanırlar. Beyinde ise, postsinaptik nöron membranlarından salgılanırlar, KB₁ reseptörlerinin aktive olduğu yerde,



presinaptik nöron membranına arkadan bağlanarak hızla yayılırlar. Bu, bağlanmalarda, daha az nörotransmitterin presinaptik hücrelerde salgılanmasına neden olan olaylar zinciri ile oluşan bir döngüdür. Bu süreç, nörotransmitterlerin “retro-grade süpresyonu” olarak bilinir¹⁻⁴.

ENERJİ DENGESİ, YAĞ VE GLİKOZ METABOLİZMASINDA EKS’NİN ROLÜ

Enerji homeostazının düzenlenmesi ve sübstrat metabolizması çok karmaşıktır ve bunda pek çok fizyolojik sistemin, nöral ve biyokimyasal yolların rolü olduğu bilinir. Enerji dengesinde, kısa veya uzun süreli araçların rolü vardır. Örneğin; sindirim sistemi hormonları ve enzimler, hipotalamik peptidler, yağ asitleri, yağ oksidasyonu ve yağ dokusu hormonları gibi. Yağ metabolizmasında; yağ dokularındaki lipogenez ve lipolizde, karaciğerde; de novo lipogenez, trigliserid metabolizması ve peroksimal proliferatif aktivatör reseptörleri (PPARs), glikoz metabolizmasında; glikoneogenez, insülini uyaran glikoz alımı ve PPAR gamayı da içine alan pek çok metabolik olay, enerji dengesinde önemlidir. Elde edilen bulgularda, EKS’nin enerji dengesi, glikoz ve lipid metabolizması da dahil olmak üzere, santral ve periferik sinir sistemindeki pek çok fonksiyonun fizyolojik düzenlenmesini de içerdiği belirlenmiştir^{2,3}. Enerji dengesi ve sübstrat metabolizmasını düzenleyen hipotalamik ve leptini düzenleyen fizyolojik yollar gibi fizyolojik süreçler bilinmektedir¹⁴. Leptin, kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusta reseptörlerine bağlanır ve sinyallerin aktive edilmesiyle, besin alımı baskılanır, enerji harcaması artar. Leptini eksik farelere leptin verildiği zaman, obezite ve hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperkortizolemi gibi metabolik anormalliklerin geriye döndüğü görülmüştür. Bununla birlikte leptin eksikliğinden kaynaklanan obezitede, başlangıçtaki hipotez, destek bulamamıştır. Gerçekten pek çok obez kişide, leptin konsantrasyonlarının yüksek olmasına rağmen, bir Türk ailenin üç çocuğu da dahil olmak üzere az sayıda konjenital leptin eksikliği olan vaka tanımlanmıştır. İnsanda leptin reseptör mutasyonu olan tek bir

aile bildirilmiştir. Bu bulgu, insanlardaki leptin yokluğunda bile, leptin reseptörleri sağlıklı ise hipotalamustan salgılanan bazı faktörlerin uyarılmayı sürdürdüğünü düşündürmektedir¹⁵. Önceleri, yapılan çalışmalarda, leptin konsantrasyonlarının 20 kat fazlasının verilmesi sonucunda, ılımlı bir ağırlık kaybının olması, obez kişilerde leptin direnci olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Evrimsel bakış açısına göre, leptinin fizyolojik fonksiyonu, belki de, insan vücudunun yıllarca süren kıtlıklar nedeniyle, vücut yağını depolamaya programlanmış olmasından kaynaklanmaktadır. İnsülin ve leptin sekresyonu arasında bağlantı olduğu fikri kabul edilmektedir. İnsülinin yükselmesi, leptin seviyelerini yükseltir. Bu, total yağ miktarında herhangi bir değişiklik olmaksızın, öğün sonrası leptinin yükselmesini açıklamaktadır. Metabolik (glikoz, yağ ve proteinler) ve mideye ait düzenleyiciler (kolesistokinin ve ghrelin), enerji dengesinin kısa süreli düzenleyicileridirler. Ayrıca, bazı peptidler, nörotransmitterler, sitokinler, steroid hormonlar ve 11-β-hidroksistereoid dehidrogenaz enzimi gibi pek çok molekül, enerji metabolizmasını etkiler^{7,14}. Son zamanlarda, endokanabinoid sistem ve leptin arasında kuvvetli bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Genetik olarak obez ve leptin sinyallerinde defekt olan kemirgenlerde, hipotalamik endokanabinoid seviyelerin yükseldiği gösterilmiştir ve leptin eksikliği olan ob/ob farelere akut leptin tedavisi yapıldıktan sonra bu seviyeler düşmüştür^{5,16}. Bugün, pek çok kanıt, endokanabinoidlerin iştah açıcı olduğunu ve beslenmeyi ve vücut ağırlığını düzenleyen sistemin anahtar bileşenlerinden biri olduğunu göstermiştir. Diyete bağlı obezitesi olan farelerde, insanlarda da bulunan visceral obezite ve diyabetle karakterize olan abdominal obezite sendromunun özellikleri gelişmiştir. Bu modelde kullanılan KB₁ antagonisti SR141716’nın, insanlardaki obezitenin ve iştah artışının tedavisinde yeni bir alternatif olabileceği görülmektedir⁵. Cota ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, endojen kanabinoid sistemin, KB₁ antagonistlerinin, periferde lipogenetik süreci bloke ederek ve SSS’de besin alımını



düzenleyerek, çift etkili bir mekanizmayla enerji homeostazını modüle etmesi, obeziteye karşı savaşta kullanılabileceği fikrini ortaya koymuştur⁷. Endokanabinoid sistem, hem hipotalamik hem de ekstra hipotalamik yollarla enerji homeostazını etkiler ve EKS'nin net etkisi anabolik olmasıdır. Ayrıca periferde, enerji homeostazını düzenleyen metabolik fonksiyonlar için değişik seviyelerde koordinasyonu sağlayan endokanabinoid hareketler de anaboliktir. Endokanabinoid sistemin ayrıca, hayatın erken dönemlerinde de, besin alımı ve enerji depolamasını kolaylaştıracak önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. Gerçekten, endokanabinoidler ve KB₁, anne sütü alan yeni doğmuş farelerde de bulunur². Endokanabinoidlerin, beyinin ve maternal sütün gelişiminde var olması; neonatal gelişimde, emmenin oral motor kontrolünde, KB₁ reseptörlerinin kritik rolünün kanıtıdır¹⁷. Yeni doğmuş fare yavrularında yapılan bir araştırmada, doğumdan sonraki yaşamın ilk gününde, KB₁ antagonisti SR141716A (20 mg/kg) ile endokanabinoid sistemin bloke edilmesinin, emmenin baskılanmasına neden olduğu ve fiziksel büyümeyi tamamen engellediği ve 1 hafta içinde ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Böylece, yaşamın ilk 24 saatinde, endokanabinoidlerin büyümeye olan etkisi ve doğum sonrası ilk günde, memelilerin sütlerinde (kolostrumda) 2-AG'nin varlığı kanıtlanmıştır⁹. Yapılan son çalışmalardan birinde, insanlardaki obezitenin ve endokanabinoid sistemin bileşenlerinin genetik polimorfiziminin birlikte olduğu gösterilmiştir³. EKS'nin periferde, glikoz ve yağ metabolizmasındaki etkileri göz önüne alındığında; EKS'nin, özellikle, kalp-damar hastalığı risk faktörlerinin oluşumunda ve metabolik profilde de bir rolü olduğunu düşündürmektedir². Kola ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kanabinoidlerin ve ghrelinin her ikisinin de, karaciğer ve yağ dokusunda Activated Protein Kinaz (AMPK) aktivitesini baskımlarken, hipotalamus ve kalp dokusunda AMPK aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Bu bilgiler, endokanabinoidlerin ve ghrelinin, sadece hipotalamusta iştah açıcı etkilerinin olmadığını, aynı zamanda, periferik

dokulardaki metabolizmalar üzerine de etkili olduğunu göstermektedir¹⁸.

EKS ile ilgili bilgiler, son 10 yılda belirlenmiştir. EKS ile ilgili ilk çalışmalar, SSS ve besin alımına etkisi konusuna yoğunlaşmıştı; son zamanlarda, EKS'nin, pek çok periferik doku ve organdaki endojen sinyal sisteminden oluştuğu konusundaki bilgi netleşmiştir. EKS'nin direkt ve indirekt olarak enerji dengesini kontrol ederek, pek çok dokuda metabolik etkisi olduğu belirlenmiştir^{2,3,7,11}.

PERİFERİK ve SANTRAL EKS SİNYALLERİ

Enerji homeostazı ve metabolizmasının düzenlenmesinde, beyinden merkezlenen ve yağ dokusu, karaciğer ve sindirim sisteminin de dahil olduğu pek çok periferik dokuda EKS sinyalleri oluşur. Anandamid ve 2-AG, KB₁ reseptörlerini aktive ettikleri zaman, santral ve periferik, pek çok fizyolojik süreci düzenleyen hücre içi sinyali şelale şeklinde tetiklerler. Endokanabinoidler, periferik ve santral sinyallerle, enerji alımını ve harcanmasını düzenleyen ve hipotalamustaki nöropeptitlerle periferdeki afferent yolu takip ederek, enerji homeostazını düzenlerler^{2,3,7}. Şekil 2'de beyin ve periferdeki besin alımının kontrolünde etkili olan endokanabinoid hareketlerin potansiyel yerleri şematize edilmiştir⁷. Besin alımının santral düzenlenmesi, arkuat nükleus (Ark), lateral hipotalamus (LHA) ve paraventriküler nükleusu (PVN) da içeren hipotalamik nükleus ve önbeyinin hareket merkezi ve beyindeki dorsal vagal komplekstir. Barsak peptidleri ghrelin ve Nöropeptid Y (NPY), besin alımını etkileyen beyindeki Ark'ta olduğu kadar, vagal afferentlerle lokal olarak da hareket ederler. Hücresel düzeyde endokanabinoidler, metabotropik reseptör aktivasyonu ve depolarizasyon veya ikisi birlikte, intraselüler Ca²⁺ iyonlarını yükseltgeyerek salgılanırlar. Transmitter salınımını baskıladıkları yerde, nöronlarda, gerileyen sinyaller olarak hareket edebilirler. Ayrıca KB₁ reseptörleri, endokanabinoidlerin sinir sistemi destek dokusu olan ve KB₁ reseptörlerinde de bulunan gliadan da yapılırlar. KB₁ reseptörleri, yağ dokusunda, karaciğerde,



sindirim sistemi boyunca bulunurlar ve yağ dokusunda adiponektin salgısı sentezini azaltarak ve karaciğerde yağ asidi sentezini geciktirerek, periferik metabolik etkiler boyunca, beyine giden sinyallerle enerji dengesi, yağ ve glikoz metabolizmasını etkilerler^{2,3,5,7}.

YAĞ DOKUSU BİR ENDOKRİN ORGANDIR

Yağ dokusunun, yüksek düzeyde aktif ve kompleks bir metabolik ve endokrin organ olduğu artık bilinmektedir. Yağ dokusundan, sitokinler, inflamatuvar araçlar, yağ asitleri, leptin, adiponektinler gibi lokal (otokrin/parakrin) ve sistemik (endokrin) seviyelerde aktif olan değişik biyoaktif faktörler salgınır ve eksprese edilirler. Eferent sinyallere ilaveten, yağ dokusu, SSS'den gelen hormonlar kadar (örneğin; insülin, glukagon, GLP-1, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve katekolaminler), geleneksel hormon sisteminden gelen afferent sinyallere de cevap verebilmek için çeşitli reseptörleri eksprese ederler².

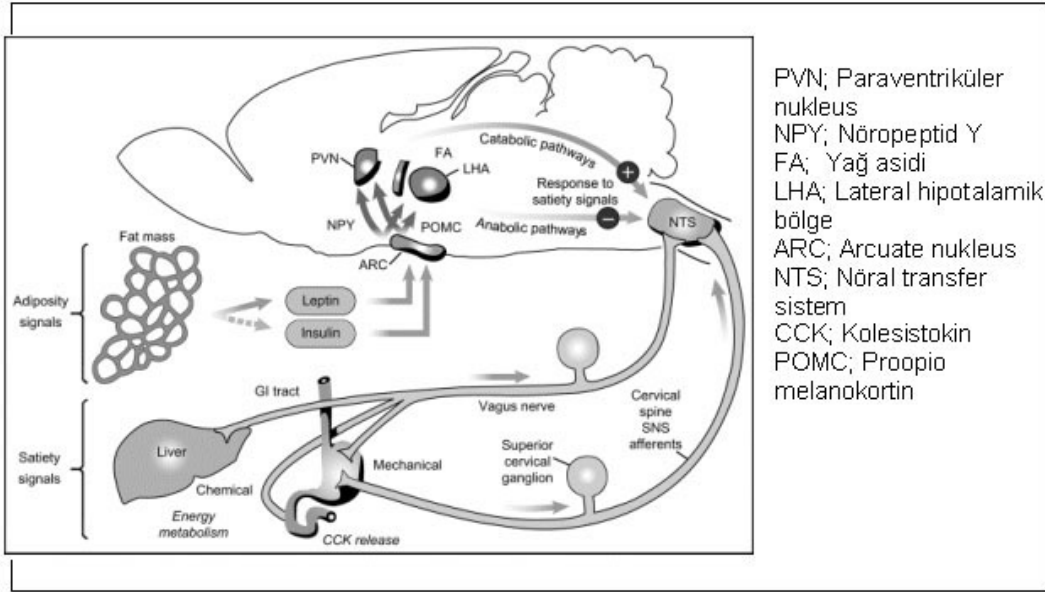
Yağ dokusu, enerji metabolizması ve nöroendokrin fonksiyonlar da dahil olmak üzere, çeşitli biyolojik süreçleri koordine eden periferdeki organlarla haberleşmeyi sağlayan metabolik mekanizmaları içerir. Yağ dokusunun önemli endokrin fonksiyonları, yağ doku fazlalığı ve eksikliği şeklinde zıt etkilerle kendini gösterir. Özellikle visceral yağ fazlalığı ile karakterize olan obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik ve proinflamatuvar durumları da içerir. Lipodistrofi, metabolik sendromun özelliklerinden birisidir^{2,3}.

KB₁ AKTİVASYONUNUN SANTRAL ETKİLERİ: ENERJİ DENGESİ ve YEME DAVRANIŞI

Endokanabinoidler ve KB₁, hipotalamusta üretilir ve eksprese edilirler. Beyinde, hipotalamik KB₁, dansitesi en düşük düzeyde olmasına rağmen, aktive edildikleri zaman, KB₁'lerin özellikle etkinlikleri artar⁸. KB₁ aktivasyonunun önemli santral etkisi, enerji dengesi ve beslenme davranışını düzenlemektir. Mezolimbik bölgeye veya

hipotalamusa, endokanabinoidlerin enjekte edilmesi, besin alımını uyarır. Normal şartlar altında, açlık, endokanabinoid düzeylerini artırırken, yemek yeme, hipotalamustaki endokanabinoid düzeylerini azaltır. Hayvan modellerinde, KB₁'in çıkarılması zayıflamaya ve diyeteye bağlı obeziteye dirençle sonuçlanır^{19,20}. Önceleri EKS tarafından enerji alımının düzenlenmesinin, santral yolaklarla olduğu düşünülürdü. Beyindeki EKS'nin, besin alımının kontrolünü, 2 seviyede yaptığı düşünülmektedir.

EKS, muhtemelen ödüllendirme mekanizmalarını içeren mezolimbik yollar boyunca, yüksek düzeydeki bir dürtü ile, besin alım isteğini ve tüketimini artırabilir. Ayrıca, EKS, kısa süreli açlıktan sonra, hipotalamusta aktive edilen iştahın açılması için oreksijenik ve anorektik medyatörler gibi diğer medyatörleri, geçici olarak düzenler. Beyindeki EKS'nin bu çift yönlü aktivitesini anlamak; duyuşal çekicilik veya ödüllendirme özellikleri gibi beslenmeyi motive eden limbik önbeyindeki açlık/tokluk veya homeostatik sinyallerle hipotalamusun katılımını belirlemek için önemlidir^{2,6}. EKS'nin enerji dengesi ve beslenmedeki santral yolakların rolünü gösteren pek çok çalışma vardır. Örneğin; KB₁'in, endojen olarak veya beslenmeyi uyarıcı THK gibi bitkisel kanabinoid agonistleri ile aktivasyonu ve beyin hipotalamik bölgesine veya mezolimbiklerin içine endokanabinoidlerin direkt olarak enjekte edilmesi, farelerde besin alımını uyarır^{7,19}. Tersine, besinden yoksun bırakılan KB₁'i eksik fareler, daha az besin tüketirler. Sıçanlarda endokanabinoidler, açlıkta, açlık süresince limbik önbeyin ve hipotalamusta en yüksek düzeydedir ve yeme sırasında ve yemekten hemen sonra, endokanabinoidlerin seviyesi düşer. Dahası, hipotalamusta, endokanabinoid seviyelerinin değişmesi ile kan leptin seviyeleri arasında ters yönde bir korelasyon vardır. Leptin, hipotalamik oreksijenik ve anorektik sinyallerin düzenlenmesinde, anahtar rol oynayan bir nörohormondur⁶. Aşağıda, KB₁ reseptör aktivasyonunun, enerji dengesi ve beslenme davranışı üzerine etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar özetlenmiştir.



Şekil 2: Beyin ve periferde besin alımının kontrolünde EKS'nin potansiyel yerleri

Kirkham ve arkadaşları²⁰ yaptıkları çalışmada, sıçanların beyin bölgelerindeki anandamid ve 2-AG seviyelerini, lezzetli bir yemek sırasında veya doyduktan sonra direkt olarak ölçmüşler ve serbest olarak yedirilen farelerde, endokanabinoid seviyelerinin, açlık sırasında limbik ön beyindeki 2-AG ve anandamid seviyelerini yükselttiğini göstermişlerdir. Açlık sırasında hipotalamustaki 2-AG seviyeleri yükselir. Tersine, yeme sırasında, hipotalamustaki 2-AG seviyeleri azalır. Tok sıçanlarda herhangi bir değişiklik yoktur. Besin alımı ile ilgili olmayan serebellumda endokanabinoid seviyelerinin herhangi bir manipulasyondan etkilenmediği de bildirilmiştir.

Pek çok hayvan çalışmasında, endokanabinoid verilmesi ile besin alımının uyarıldığı gösterilmiştir. Hao ve arkadaşları, endokanabinoidlerin iştah üzerine etkilerini, farelere endokanabinoid anandamid verildikten sonra besin alımını ölçerek ortaya koymuşlardır. Hipotalamusta norepinefrin ($p < 0.01$) ve 5 hidroksi triptanın (serotonin) konsantrasyonlarının anlamlı olarak yükselmesiyle, besin alımının % 44 oranında artmasının birlikte olduğu bulunmuştur²⁰. Benzer şekilde, kemirgenlerin hipotalamuslarının içine anandamidin, enjekte edilmesiyle, KB₁ reseptörlerinin aktive olduğu ve yemenin baskılandığı, Jamshidi ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da belirtilmiştir¹⁹.

Limbik ön beyindeki nukleus akumbensin içine 2-AG injeksiyonunun doza bağlı olarak potansiyel yemeyi uyardığı, Kirkham ve arkadaşları tarafından kanıtlanmıştır²⁰. Bu bulgularla, açlık ve yeme sırasında beyinde endokanabinoid düzeylerinin değiştiği direkt olarak gösterilmiştir.

Hayvan bulguları ile, KB₁ reseptörlerinin uyarılmasının, beslenmenin kontrolü ve diyetle ilgili obezitenin gelişmesinde anahtar rol oynayan bir bileşen olduğu ileri sürülmüştür. Ravinet-Trillou ve arkadaşlarının çalışmasında⁴, KB₁ -/- farelerin daha zayıf ve diyetle ilgili obeziteye daha dirençli oldukları bulunmuştur. KB₁ -/- farelerin, yüksek yağlı bir diyetle, ılımlı tip kontrollerle karşılaştırıldıklarında, obezite gelişimine dirençli oldukları, her iki grupta da benzer besin alımı olmasına rağmen, standart diyetle beslenen 20 haftalık KB₁ -/- farelerin, ılımlı tip farelerden % 24 daha az kilo aldıkları belirlenmiştir.

KB₁ AKTİVASYONUNUN PERİFERİK ETKİLERİ: HEPATİK LİPOGENEZ, GLİKOZ HOMEOSTAZI ve YAĞ DOKUSU METABOLİZMASI

Periferik EKS, KB₁ reseptörleri boyunca hepatik lipogenez, glikoz homeostazı ve yağ



dokusu metabolizmasını modüle ederek fonksiyon görür. Enerji homeostazındaki beslenme davranışı, EKS'nin santral etkileri ile tam olarak açıklanamamıştır. KB1 reseptörlerinin uyarılmasıyla, kilo alımını ortaya koyan kanıtlar, sadece besin alımına değil, aynı zamanda besin alımından bağımsız metabolik süreçlere de bağlanabilir. Gerçekten beslenmenin santral etkilerinin ötesinde, EKS'nin hepatik lipogenez, glikoz homeostazı ve yağ dokusu metabolizmasını düzenleyen farklı dokuların periferik fonksiyonlarını da gösteren çalışmalar vardır⁵.

Hepatik Lipogenez: Osei-Hyaman ve arkadaşları, endojen kanabinoidlerin metabolik etkileri için periferik bir hedef olarak, karaciğerin olası rolünü araştırmışlardır¹¹. Hepatosit, miyofibroblast, endotel, karaciğer yıldız hücreleri (stellate; KYH) ve muhtemelen kolanjiyositlerin, karaciğerdeki endokanabinoid reseptörlerini ekprese ettiği saptanmıştır²¹. Farelerde yapılan bu araştırmadaki sonuçlar, hepatositler uyarıldıklarında lipojenik transkripsiyon faktörü SREBP-1c ve bunun hedef enzimleri olan asetil CoA karboksilaz-1 ile yağ asidi sentetaz ekspresyonunu başlatan ve de novo yağ asidi sentezini de artıran KB₁'i ekprese ettiğini göstermektedir. Bu mekanizma ile, farelerde endojen kanabinoidlerden biri olan anandamidin, karaciğerdeki düzeylerinde ve KB₁'in aracılık ettiği yağ asidi sentezinde artışla ilgili olduğu saptanan diyetle bağlı obezitenin gelişmesine katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür. KB₁ reseptörlerini ekprese eden izole edilmiş hepatositlerde veya karaciğerdeki de novo sentezi, KB₁ reseptörlerinin daha kısa sürede yapılmasını sağlar. Tersine, KB₁ -/- fareler bu değişikliklere dirençlidir ve sonuçta yağlı karaciğer gelişir^{11,22}. Yağlı karaciğerin, kronik karaciğer hastalığı gelişmesinde kofaktör olduğu artık bilinmektedir. Alkoliklerin % 90-100'ünde, obezlerin % 60-80'inde, kronik hepatit C hastalarının ise % 30-70'inde karaciğer yağlanması saptanmaktadır²³. Yağlı karaciğer, başlı başına kronik karaciğer hastalığının nedenlerinden biri olduğu gibi, hepatit C vakalarında fibrozis gelişimini kolaylaştırmaktadır ki, ilerlemiş fibrozis, siroza ve karaciğer yetmezliğine yol açmakta

ve günümüzde, bu vakalarda radikal tedavi, ancak karaciğer nakli ile mümkün olmaktadır. EKS, karaciğer yıldız hücrelerinin aktivasyonunu düzenleyerek, karaciğer fibrogenezinde rol oynuyor olabilir. KYH'leri KB₁, KB₂ reseptörlerini ekprese etmektedirler²⁴. KB₂ aktivasyonu bu hücrelerde kollajen ve DNA sentezini azaltmaktadır. Sonuçta yapılan araştırmalar, kronik karaciğer hastalığı-fibrozis gelişiminde kanabis bağımlılığının, bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir²⁴.

Glikoz homeostazı: Yüksek yağlı beslenmeden sonra, ılımlı tip hayvanlarla karşılaştırıldığında KB₁ -/- fareler, intraperitoneal insülin enjeksiyonuna daha düşük glikoz cevabı verirler⁴. Aynı zamanda, KB₁ reseptörlerinin izole edilmiş iskelet kaslarında yapılmış deneylerde, daha önce yapılmış deneylerde olduğu gibi, glikoz alımının %68 oranında arttığı bulunmuş ve gliseminin iyileşmesine katkı sağladığı gösterilmiştir³.

Yağ dokusu metabolizması: KB₁ reseptörlerinin uyarılmasının, beyaz yağ dokusundaki adiponektini ve viseral yağlardaki AMP kinazın ekspresyonunu azalttığı, adipoz doku lipoprotein lipaz ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir².

ENDOKANABİNOİD SİSTEMİN AŞIRI AKTİVİTESİ VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

EKS, sadece ihtiyaç duyulduğunda, kısa bir süre için aktivite gösteren, normalde sessiz fizyolojik bir sistemdir. Bununla birlikte, EKS'nin aşırı aktivitesi veya obez fenotiplerin ekspresyonuna yol açması henüz açıklığa kavuşmamasına rağmen, insanlardaki obezite ve genetik hayvan modellerinde ve diyetle bağlı obezitede kuvvetlice aktif olduğuna dair kanıtlar vardır².

Di Marzo ve arkadaşları¹⁶, EKS'nin obez hiperfajik farelerde, hipotalamik endokanabinoid düzeylerinin yükseldiğini ve aşırı aktif olduğunu kanıtlamışlardır. Obez fenotipler için, bu durumdan leptin reseptöründeki defekt sorumludur ve db/db fareler, diyabete yatkındırlar. Leptin sinyallerindeki bu eksiklik, bu farelerin



hipotalamuslarındaki endokanabinoid seviyelerindeki yükselme ile birlikte. Leptin direnci olan Zucker fa/fa sıçanlarda, normal leptin reseptörleri olan fakat, leptin eksikliği olan ob/ob fareler gibi obezitedeki diğer genetik modellerde de hipotalamustaki endokanabinoid düzeyleri yükselir. Leptini olmayan genç ob/ob farelerde, anandamidin değil, 2-AG nin hipotalamik düzeyleri, zayıf kontrol grubundan daha yüksektir.

Leptinle tedavi edilen ob/ob farelerde, hipotalamik 2-AG düzeyleri, zayıf kontrol grubunun düzeyleri ile benzerdir, anandamid ise çok düşüktür. Bu bulgular, endokanabinoidlerle leptinin, negatif etkilerinin olduğunun kuvvetli kanıtlarıdır ve EKS formunun, leptinin enerji alımını ve vücut ağırlığını düzenleyen homeostatik sistemin bir parçası olduğunu gösterir^{3,6,16}. Sipe ve arkadaşları²⁵, insanlardaki obezitenin, endokanabinoid sistemin, genetik olarak fonksiyon görememesi nedeniyle olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, anandamid degradasyonunu sağlayan primer enzim FAAH'daki bir duyu kaybı mutasyonu ile, insanlardaki Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin artması arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Engeli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da²⁶, obez kadınlarda FAAH'da azalma olurken, sirküle eden endokanabinoidlerde yükselme olduğu saptanmıştır.

Diyete bağlı obezitesi olan hayvan modellerinde, KB₁ reseptörleri ekspresyonu ve endokanabinoid düzeylerin yükseldiğine dair kanıtlar bulunmuştur. Bensaïd ve arkadaşları²⁷, farelerin yağ dokularında KB₁ reseptörlerinin ekspresyonunu ölçmüşler ve zayıf farelerle karşılaştırdıkları zaman, obez (fa/fa) farelerin yağ dokularında KB₁ reseptörlerinin mRNA ekspresyonunu, 3-4 kat daha fazla "upregülasyon"a uğrattığını bulmuşlardır. Benzer şekilde, farklı olmayan adipositlerle karşılaştırdıkları zaman, farklılaşmış adipositlerde, KB₁ reseptörlerinin mRNA ekspresyonunu "upregülasyon" a uğrattığı gözlenmiştir. Bu bulgularla, yağ depolarının ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde, KB₁ reseptörlerinin rolü olduğunu kanıtlanmıştır.

Osei-Hyiaman ve arkadaşları, standart diyetle ve yüksek yağlı diyetle beslenen KB₁ -/- ve ılımlı tip farelerin karaciğerlerindeki anandamid ve 2-AG düzeylerini ölçmüşlerdir. Yüksek yağlı diyet, kontrol grubunda obeziteyi indüklemek için kullanılmıştır. 3 hafta sonra standart diyet alan farelere göre, yüksek yağlı diyet alan KB₁ -/- ve ılımlı tip farelerin her ikisinde de anandamid düzeylerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği, bu yükselmenin KB₁ -/- farelerde, ılımlı tip farelerden daha düşük olduğu bulunmuştur. İlave olarak, yüksek yağlı diyeti alanlarda, KB₁ reseptörleri de daha fazla eksprese olmuştur. Bu nedenle, yüksek yağlı diyetle beslenen ılımlı tip farelerdeki yağ asidi sentezinin, aynı diyeti alan KB₁ -/- farelerdeki yağ asidi sentezinden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu gözlemler, genetik ve diyete bağlı obezitenin her ikisinde de, periferik EKS'nin aktivitesinin yükseldiğine işaret etmektedir¹¹.

KB₁'in PERİFERİK LOKALİZASYONU ve METABOLİK AKTİVİTELERİ

Besin alımı ve vücut ağırlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna göre KB₁ -/- farelerin daha zayıf ve daha az ağırlıkta oldukları ve vücut ağırlığındaki kayıpların, yağdan olduğunu göstermiştir. Ayrıca, KB₁ ile yapılan çift beslenme çalışmalarında, KB₁ -/- farelerde ve kontrol grubunda, daha zayıf fenotipe sahip yetişkin farelerin, besin alımından bağımsız mekanizmalarla, belki de metabolik sürecin gecikmiş olmasına rağmen, KB₁ -/- genç farelerin besin alımını azaltarak, daha zayıf oldukları bulunmuştur^{8,28}. Benzer sonuçlar, yüksek yağ ve kalori tüketen KB₁ -/- farelerde de rapor edilmiş^{5,25} ve bu çalışmada, KB₁ -/- farelerin, diyete bağlı obeziteye dirençli olduğu bulunmuştur. Aynı yayında, Ravinet-Trillou ve arkadaşları tarafından, KB₁'i olmayan hayvanlarda, besin alımının azalmasından kısmen bağımsız olan pek çok metabolik parametrede dramatik bir düzelme olduğu da belirtilmiştir. Diyete bağlı obezitede, KB₁ antagonisti-rimonabant verilen farelerde, vücut ağırlığının ve vücut yağındaki azalmanın sürdürüldüğü ve bu azalmanın anlamlı olduğu ve geçici anorektik etkiye neden olduğu gösterilmiştir^{1,5}. Bu



bilgiler, KB₁ antagonistlerinin, enerji depolanması ve enerji harcamasını da içeren periferik dokulardan başka, başlangıçta sinir bölgelerini de hedefleyen çift etkili bir mekanizmayla antiobezite ilacı gibi aktivite gösterebildiğini kanıtlamaktadır¹. Endokanabinoid sistemin, adipositler, hepatositler, gastrointestinal sistem ve iskelet kaslarını da içeren periferik dokuda hareket ederek, metabolik fonksiyonları kontrol etme aktivitesinin, obezitenin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde umut vaad eden ilaçlar üzerinde kullanılması fikrini geliştirmiştir^{29,30}. KB₁ reseptör antagonistlerinin, sıçanlarda, akut ve uzun süreli besin alımını baskıladığı, KB₁ antagonitleri ile tedavi edilen sıçan ve insanların her ikisinde de, vücut ağırlığındaki azalmanın sürdürüldüğü belirlenmiştir. KB₁ reseptör antagonistlerinin keşfi, çok sayıda ilaç firmasını harekete geçirmiştir. Global obezitenin ve yanı sıra çocukluk obezitesinin de artış göstermesi, iştahın düzenlenmesi ile ilgili araştırmaları hızlandırmıştır. Bu homeostatik sisteme yapılacak bir müdahale, obezite tedavisinde yararlı olacaktır³⁰. Endokanabinoid sistemin, hastaların ihtiyacına yönelik yeni tedavi edici yaklaşımları sonunda, KB₁ antagonisti rimonabantın, obezitenin tedavisindeki faz III klinik çalışmaları, Sanofi-Aventis firması tarafından başlatılmış ve pek çok sayıda prelinik ve klinik çalışma yapılmış ve sonuçları yayınlanmıştır^{31,32}. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulardan

sonra, çoklu kardiometabolik risk faktörlerinin tedavisinde de rimonabantın etkisini belirlemek amacıyla klinik çalışma programları başlatılmıştır ve sonuçları alınmaya başlanmıştır. Bu çalışma programlarının bazıları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2)³³⁻³⁷.

- Obezitede Rimonabant (RIO)
 - RIO-Europe³³
 - RIO-Lipids³⁴
 - RIO-North America (NA)³⁵
 - RIO-Diabetes^{36,37}
- Rimonabant and Sigara kullanımı çalışmaları (STRATUS)³⁸
 - STRATUS-United States
 - STRATUS-Europe
 - STRATUS-Worldwide

Bu klinik çalışmaların sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- RIO-Europe sonuçları³³
 - 1507 hasta, 1 yıl izlendi.
 - 20 mg/gün doz rimonabant verildi.
 - Ortalama kilo kaybı; 7.2 kg , trigliseridlerde % 8.8 oranında azalma, HDL'de % 28.8 oranında artış; bel ölçüsünde azalma ve insulin duyarlılığında iyileşme.
 - Katılımcıların % 32.1'indeki kilo kaybı \geq %10.
 - 20 mg/gün doz, metabolik sendromlu hastaların % 50'sinde belirtilerin azalmasına yol açtı.

Tablo 2 . Rimonabant (RIO) klinik çalışma protokolleri

RIO-Europe ⁽³³⁾	RIO-Lipids ⁽³⁴⁾	RIO-NA ⁽³⁵⁾	RIO-Diabetes ⁽³⁶⁾
N = 1507	N = 1033	N = 3045	N = 1045
BMI \geq 30 kg/m ² veya >27 kg/m ² ve eşlik eden hastalıklar*	BMI 27–40 kg/m ² ve dislipidemi	BMI \geq 30 kg/m ² veya >27 kg/m ² ve eşlik eden hastalıklar*	BMI 27–40 kg/m ² ve tip 2 diyabet
1 yıl	1 yıl	2 yıl	1 yıl
• Randomize, çift kör, plasebo- kontrollü hipokalorik diyet (600 kcal/gün eksilterek) 5 mg veya 20 mg rimonabant ilave edilerek değerlendirildi.			
• Ağırlık, bel ölçüsü, metabolik sendrom, ve kardiometabolik risk faktörleri ölçüldü			
Potansiyel CNS etkileri Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) ile değerlendirildi			



- RIO-Lipid sonuçları³⁴
 - 1036 kilolu veya obez, lipidemisi olan hasta.
 - 1 yıl takip edildi.
 - 20 mg/gün doz rimonabant verildi.
 - 9.08 kg'lık ağırlık kaybı, plasebo ile karşılaştırıldığında; bel çevresi, HDL, trigliserid, CRP düzeylerinde ve insülin duyarlılığında anlamlı düzelmeler oldu.
 - Rimonabantı 20 mg/gün alan metabolik sendromlu hastaların yarısında çalışma sonunda metabolik sendrom devam etmedi.
 - RIO-Kuzey Amerika sonuçları³⁵
 - 3045 hasta, 2 yıl izlendi
 - 20 mg/gün doz rimonabant verildi
 - Ortalama kilo kaybı 7,4 kg, trigliseritlerde % 9.9 azalma, HDL'de % 24.5 artış, bel ölçüsünde azalma ve insülin duyarlılığında iyileşme oldu.
 - Katılımcıların % 32.8'indeki kilo kaybı \geq %10.
 - Başlangıçla karşılaştırıldığında; %34,8 olan metabolik sendrom, 2 yılın sonunda sadece % 22.5 oranında idi.
 - RIO-Diyabet sonuçları³⁶
 - 1045 kilolu veya obez tip 2 diyabetli hasta, 1 yıl izlendi.
 - 20 mg/gün doz rimonabant verildi.
 - 5.3 kg kilo kaybı, A1C de % 0.6'lık azalma ve HDL, trigliserid ve bel ölçümlerinde anlamlı iyileşme sağlandı.
 - Çalışmanın sonunda, metabolik sendromu olan hastalardan; 20 mg/gün rimonabant alanların %64'ünde, plasebo alanların %74'ünde metabolik sendrom vardı.
- Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Birliği (FDA), Kannabinoid-1 (KB₁) reseptör blokleri rimonabantın (ticari adı: Acomplia) kilo verdirici ilaç olarak onaylandığını fakat, sigarayı bıraktırıcı ajan olarak onaylanmadığını, 20 şubat 2006 tarihinde açıklamıştır.
- Sonuç olarak; endokanabinoidlerin, besin alımını ve dolayısıyla enerji homeostazını düzenlediği, keşfedilen KB₁ antagonisti rimonabantın, obezitenin tedavisinde, yağ ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinin sağlanmasında etkili olduğu, yapılan hayvan

deneyleriyle ve insanlardaki klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Rimonabantın bu olumlu etkilerinin, özellikle RIO çalışmalarında 1-2 yıl süre içinde 5,3-9.08 kg kaybına neden olmasının, 600 kalorilik ılımlı bir kalori kısıtlaması ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Yaşam tarzı değişikliği ile (%58'e varan olumlu etki) birleştirildiği takdirde, bu etkinin daha belirgin olacağı açıktır. Böylece, rimonabantla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerinin (sağlıklı beslenme davranışı ve düzenli egzersiz) sağlanması, sağlıklı beslenmenin yaşam tarzı haline gelmesinde rimonabantın besin alımını ve iştahı düzenleyici etkisinden de yararlanarak, davranış değişikliğine yönelik eğitimle birlikte, bu etkinin insanların sağlıklarına olumlu bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Pagotta U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Annals of Medicine*; 2005:270-275.
2. Define Understand Acknowledge Highlight Review. The Endocannabinoid System and the Regulation of Energy Metabolism. Eds: Jorge Plutzky and Stephen C. Woods. Brought by Sanofi-Aventis U.S.LLC. *Diabetes Care* 2006;(9)
3. Cota D, Woods SC. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Endocrinology and Diabetes* 2005;12 (5):338-351.
4. Ravinet-Tirollou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Internal Journal Obesity Related Metabolic Disorder* 2004;28:640-648.
5. Ravinet-Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalans N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *American Journal Physiology Regul Integr Comp Physiology* 2003;284:R345-R353.
6. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews/ Drug Discovery* 2004;3:771-84.
7. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;112:423-31
8. Sarnataro D, Pisanti S, Santoro A, Gaggero P, Malfitano AM, Laezza C, Bifulco M. The Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist Rimonabant (SR141716) Inhibits Human Breast Cancer Cell Proliferation through a Lipid Raft-Mediated Mechanism *Mol Pharmacol* 2006; 70:1298-1306,



9. Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y, Marzo VD, Fride E. The Endocannabinoid System, mechanism of action and Function. *Endocannabinoids, feeding and suckling-from our perspective. International Journal of Obesity* 2006;30:24-28.
10. Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, Elsohly MA. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 49:187-195, 1994.
11. Osei-Hyiaman D, DePetriello M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertáler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation* 2005 ;115:1298-1305.
12. Howlett A C, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *International Union Pharmacology* 2002; 54 (2):161-202.
13. Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry and Pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001;298:7-14.
14. Komer J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *Journal of Clinical Investigation* 2003;111:565-570.
15. Farooqi IS, O'Rahilly S. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000; 83: 31-34.
16. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature (London)*. 2001;410:822-825.
17. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and Food Intake: Newborn Suckling and Appetite Regulation in Adulthood. *Experimental Biology and Medicine* 2005;230:225-234.
18. Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, Williams LM, Hawley SA, Hardie DG, Grossman AB, Korbonits M. Cannabinoids and Ghrelin Have Both Central and Peripheral Metabolic and Cardiac Effects via AMP-activated Protein Kinase. *J.Biol.Chem.*,2005;280(26):25196-25201.
19. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *British Journal Pharmacology* 2001;134:1151-1154.
20. Kirkham TC, Williams CM, Feza F, Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation : stimulation of eating by arachidonoyl glycerol. *British Journal Pharmacology* 2002;136:550-557.
21. Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct.* 2003;28:105-112.
22. Hao S, Avraham Y, Mechoulam R, Berry EM. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacology* 2000;392:147-156.
23. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: Co-factor in other liver disease .An update. *Annals of Hepatology* 2005;42: 5-13.
24. Valdes DZ, Rodriguez GP, Tapia NCC, et al. The endocannabinoid system in chronic liver disease . *Annals of Hepatology* 2005;42:248-254.
25. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, et al. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *International Journal Obesity Related Metabolic Disorders* 2005;29:755-759.
26. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54:2838-2843.
27. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclançon A, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacology* 2003;63:908-914.
28. Lichtman AH, Cravatt BF. Food for thought: endocannabinoid modulation of lipogenesis *Journal Clinical Investigation* 2005 ;115(5): 1130-1133.
29. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews* 2005; 27 (1): 73-100.
30. Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91:183-187.
31. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid receptors. *Psychopharmacology* 1999;143:315-317.
32. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
33. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;1389-97.
34. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:2121-2134.
35. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid -1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.
36. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study *The Lancet* 2006;368:1660-1672.
37. Cleland SJ, Sattar N. Does rimonabant pull its weight for type 2 diabetes? *The Lancet* 2006;368: 1632-1634.
38. Horvath TL. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *The Journal of Clinical Investigation.* 2003 ;112:323-326.