

Yeme Bozukluklarında Nöroendokrin ve Moleküler Etkileşimler

Neuroendocrine and Molecular Interactions in Eating Disorders

Semra Bozkurt Zincir

Özet

Yeme bozukluklarının gelişiminde üç temel ayağın bulunduğu söylenebilir: genetik yatkınlık, beyindeki nöroendokrin-moleküler değişimler ve metabolizmanın buna yanıtı. Nöroendokrin araştırmalar sonucunda nöroendokrin işlevler ile yeme bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların belirti kümeleri arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yeme bozukluklarının temelinde etkisi olduğu varsayılan bazı hormonlar, nörotransmitterler ve diğer moleküller östrojen, serotonin, leptin, ghrelin, alfa-melanosit uyarıcı hormon, kolesistokinin, dopamin, noradrenalin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, agouti-ilişkili protein, nöropeptid-Y, opioidler ve reseptörleri, tiyamin, çinko, omega-3 yağ asitleridir. Bu derlemede yeme bozukluklarında ortaya çıkan ana nöroendokrin-moleküler değişimler ve etkileşimler ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Yeme bozuklukları, anoreksiya nervoza, nöroendokrin işlevler.

Abstract

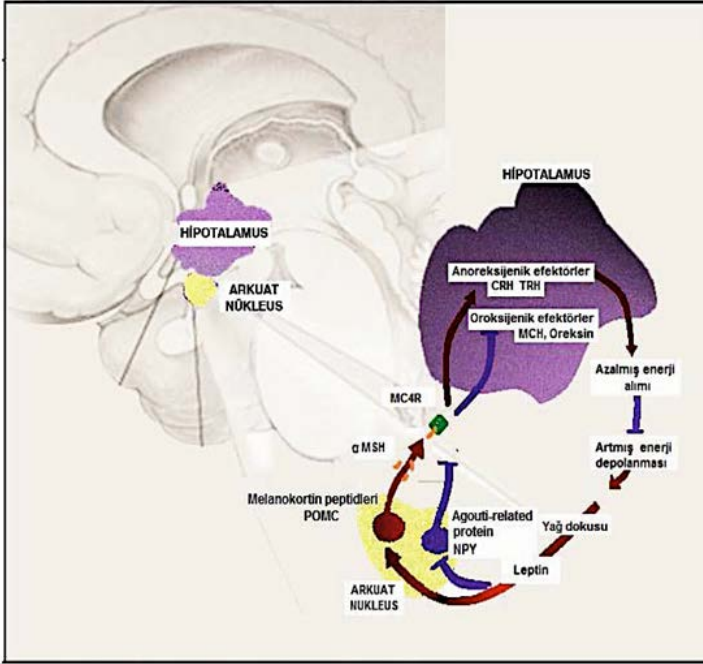
There are three basic pillars for the development of eating disorders: genetic predisposition, neuroendocrine-molecular changes in the brain and metabolic response to it. As a result of neuroendocrine research, a close relationship has been found between neuroendocrine functions and symptom domains of psychiatric disorders such as eating disorders and mood disorders. Certain hormones, neurotransmitters and other molecules which might have effect on the basis of eating disorders can be listed as estrogen, serotonin, leptin, ghreline, alpha-melanocyte stimulating hormone, cholecystokinin, dopamine, noradrenaline, brain-derived neurotropic factor, agouti-related protein, neuropeptide-Y, opioids and their receptors, thiamine, zinc, omega-3 acids. In this review, main neuroendocrine-molecular changes and interactions that occur in the eating disorders have been discussed.

Key words: Eating disorders, anorexia nervosa, neuroendocrine functions.

ORGANİZMADA genel olarak birbirlerini bütünüleyici etkileri olan endokrin ve nöral sistemlerin homeostazisinin sürdürülmesinden başka, davranış kalıpları üzerinde de önemli rolleri olduğu son yirmi otuz yıldır yapılan çalışmalara dayanmaktadır.[1] Bu araştırmalar sonucunda nöroendokrin işlevler ile duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların belirti kümeleri arasında yakın bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynayan monoaminerjik nörotransmitterler aynı zamanda bazı hipotalamik peptidler ve hipofiz hor-

monlarının sentez ve salınımını da kontrol ederler. Ayrıca, hipotalamik hormonlar beyinde yaygın olarak bulunmakta, reseptörler aracılığıyla özgül etkiler oluşturmakta ve beyin nörotransmitter sisteminin işlevsel aktivitesini etkilemektedir.[1,2]

Yeme bozuklukları temel olarak vücut ağırlığı ile aşırı ilgilenme ve yeme davranışlarında ciddi değişikliklerle seyreden hastalıkları kapsamaktadır. Anoreksiya nervosa, bulimiya nervosa ve tıknırcasına yeme bozukluğu bunların başında gelmektedir. Gece yeme sendromu, obezite ve ortoreksiya nervosa henüz resmi sınıflama sistemlerinde yeme bozukluğu olarak tanımlanmamakla birlikte burada kısaca değinilmiştir. Bu derlemede başta anoreksiya nervosa olmak üzere yeme bozukluklarında görülen nöroendokrin ve moleküler değişimler ve etkileşimler ele alınmıştır.



Şekil.1. Beyinde Enerji Dengesini Düzenleyen Arkuat Nükleus ve Hormonlar

CRH: Kortikotropin "releasing" hormon; MCH: Melanin "concentrating" hormon; MC4R: Melanokortin 4 reseptör; αMSH: Alfa melanosit "stimulating" hormon; NPY: Nöropeptid Y; POMC: Propiomelanokortin; TRH: Tirotropin "releasing" hormon

Yeme Bozuklukları: Tanım ve Klinik Özellikler

Anoreksiya Nervosa

Anoreksiya nervosa çoğunlukla kızlarda 12-18 yaşları arasında başlayan, aşırı zayıflık, yeme davranışı bozuklukları (gıda reddi veya bulemi) ve amenore ile karakterize bir durumdur. Anoreksiya nervozanın diğer klinik özellikleri arasında sıklıkla anksiyete, sosyal uyum güçlüğü, tekrarlayıcı ve katı davranışlar bulunmaktadır. Genetik faktörlerin ve çeşitli çevresel risk faktörlerinin hastalığın gelişimine birlikte katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[3,4] Kronik olması ve metabolik etkilerin tehlikeli boyutlara ulaş-

bilmesi nedeniyle psikiyatrik hastalıklar içinde %5-20 ile en yüksek mortaliteye sahip olmaktadır.[5,6]

Bulimiya Nervozza

Bulimiya nervozza çoğunlukla genç kızlarda ve kadınlarda görülen, dönem dönem gelen aşırı yemek yeme, kilo alma ve bir yandan da kilo almayı durdurma çabaları şeklinde yeme davranışı bozuklukları ile karakterize bir bozukluktur. Tipik bir hasta 16-24 yaşlarındadır. Bulimiya nervozalı hastalar ya normal ya da normalin üstünde kilodadırlar.[3] Temel patoloji yemeyi durduramama doğrultusundadır ve zayıflamak için kusma, aşırı egzersiz yapma ve çeşitli ilaçlar kullanma görülür. bulimiya nervozza'sı olan normal kilodaki kadınların %7-40'ında amenore, %37-64'ünde menstruasyon düzensizlikleri bildirilmektedir. Yüksek düzeyde genetik geçiş söz konusudur. Ayrıca özgeçmişlerinde çocukluk çağı cinsel travma öyküsü ve aile içi sorunların çokluğu dikkat çekmektedir.[3,7]

Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

Tıkınırcasına yeme bozukluğu, kısa bir zaman diliminde kişinin normalde yiyebileceğinden çok daha fazla miktarda besin alması ve bu sırada kontrol kaybı hissi yaşamasıyla karakterize bir yeme bozukluğudur. Bu hastalar üç öğüne ek olarak, gün boyu aşırı miktarda ve çok kalorili yemek yemektir. Tek başına görülebileceği gibi bulimiya nervozada da ortaya çıkabilir. Tıkınırcasına yeme bozukluğunda kusarak ya da ilaç içerek besinleri çıkarma girişimi yoktur. Bir çok hastada sıkı diyet yaparken ya da sonrasında ortaya çıkabilmektedir ve tıkınırcasına yeme bozukluğu genellikle obeziteyle sonuçlanır.[8,9]

Gece Yeme Sendromu

Bu bireyler gün boyunca yemek yemelerini kısıtlamakta ve geceleyin bunu telafi edersine yemek yeme eğilimindedirler. Bu davranış paterni sıklıkla uyku problemlerine neden olur. Bu tip yeme davranışına emosyonel ve biyolojik faktörler (stres, uyku ve açlıkla ilişkili hormonlar) katkıda bulunmaktadır. Bu bireylerde akşam ve gece geç saatlerde yemek yeme hoşnutluktan ziyade gerginlik, suçluluk, utanma duygularına yol açmaktadır. Uykuya dalmakta ve sürdürmekte güçlük vardır.[10]

Obezite

Obezite enerji dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Vücut kitle indeksininin 30'dan fazla olması obesite olarak değerlendirilmektedir. Sedanter hayat tarzının hızla yaygınlaşması prevalansın artmasından büyük ölçüde sorumlu ise de, obesite tipik bir multifaktöryel hastalıktır. Genlerle çevre arasında sinerjistik bir ilişki vardır. Obesiteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da, fenotipik ekspresyon için "obezogenik" bir çevreye ihtiyaç vardır. Genetik yatkınlık olduğunda obesitenin ağırlığı yaşam tarzı ve çevresel şartlara bağlıdır.[11,12]

Ortoreksiya Nervozza

Tüketilen yiyeceğin kalitesi, saflığı ve sağlıklı beslenme konusunda aşırı uğraşın ön planda olduğu ortoreksiya nervozada literatürde yerini almaya başlayan bir yeme bozukluğu tipidir.[13] Sağlıklı beslenme konusunda katı kurullarla aşırı uğraşı bu hastaların

zamanlarının çoğunu kaplamaktadır ve sosyal işlevlerin bozulmasına yol açabilmektedir. Ortoreksiya nervozada bu açıdan obsesif kompulsif bozuklukla benzerlik göstermektedir.

Nöroendokrin-Moleküler Sistemlerdeki Etkileşimler

Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksen

Önceki yıllarda anoreksiya nervozada görülen endokrinolojik değişikliklerin ileri derecede aç kalmaya ve kilo kaybına bağlı olduğu kabul edilmekteydi. Oysa bu hastalığın temel belirtileri olan yeme problemleri ve üreme döngüsü bozuklukları birincil hipotalamik disfonksiyon temelinde açıklanabilmektedir.[7,14] Anoreksiya nervozalı hastalarda görülen en dikkat çekici endokrin değişiklik gonadotropin salınımının hipotalamik düzenlenmesindedir. Gonadotropin salıverici hormonun (GNRH) beyinde serotonerjik, dopaminerjik ve opioid sistemde meydana gelen bozulmalar sonucu azaldığı varsayılmaktadır.[14] Gonadotropin salıverici hormonun GNRH düşüklüğüne bağlı olarak bu hastalarda zayıflamadan evvel, zayıflama esnasında veya zayıflamadan sonra menstruasyon durmaktadır.[1] Hastaların yaklaşık %50'sinde amenore veya menstruasyon düzensizliği kilo kaybından önce gelebilir.[15]

Birçok çalışma anoreksiya nervozada gonadotropin düzeylerinin düştüğünü ve östrojen konsantrasyonunun düşük ve sabit olduğunu göstermiştir.[2,16] Östrojen yetersizliği malnutriyona ikincil gelişen bir over atrofisinden dolayı değildir. Basit over yetmezliğinde azalmış östrojen geri besleme sonucunda GNRH salınımında artış olur ki bu durum anoreksiya nervozada görülmez. Bu hastalarda dışardan verilen GNRH uyarı testine pitüiter FSH ve LH yanıtının normal bulunması endojen GNRH eksikliğini düşündürmektedir.[16] Hipotalamik amenore olan anoreksiya nervozalı hastalarında LH, FSH ve östradiol düzeyleri düşer. Nöroendokrin araştırmalarda sıklıkla kullanılan 24 saatlik hormon sekresyon kalıbı tayinlerinde birçok hormonun gün boyunca döngüsel patlamalar şeklinde salgılandığı gösterilmiştir. anoreksiya nervozalı hastaların sirkadyen LH kalıplarının araştırılması ise, bunların "prepubertal, pubertal" LH kalıbına gerileme gösterdiklerini ortaya koymuştur.[17] Diğer sebeplerle kilo kaybedenlerde böyle bir özelliğe rastlanmaz. Anorektik hastalar iyileştikten sonra da bu immatür sekresyon örneğini göstermeye devam ederler. Konu ile ilgili bir başka çalışma klomifen sitrat ile yapılmıştır. Klomifen normalde östrojenin hipotalamik LRH üzerine olan feedback etkisini bloke ederek gonadotropinleri stimüle eder. Anorektik kızlarda ise, prepubertal kızlarda olduğu gibi klomifene LH cevabı gözlenememiştir.[17] Anoreksiya nervozada aktarılan bu bozukluklar açlık ve malnütrisyonun etkileri ile izah edilememekte, hipotalamusdan GNRH stimülasyonu yokluğu ve bunun sonucunda gelişmesi muhtemel pitüiter reseptör sensitivitesi değişikliklerini düşündürmektedir.[1,14]

Hipotalamik hipogonadizm olarak özetlenebilecek olan bu durum depresyonda olduğu gibi kısmen hiperkortizolizme ikincildir. Hipotalamustan kortikotropin salıverici hormon (CRH) salınımındaki artışa bağlı olarak, anoreksiya nervozada plazma kortizol, serbest kortizol ve 24 saatlik kortizol düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. CRH salgısının artması GNRH salınımını baskılayabilir ve glukokortikoid konsantrasyonunun yükselmesi gonadal işlevleri hipotalamus, hipofiz ve gonad seviyesinde baskılayabilir. CRH, hayvanlarda yemenin azalmasına, hareketin artmasına ve hipotalamik gonadizme neden olmaktadır. anoreksiya nervozada psikofizyolojik belirtilerin sürmesinde CRH salınımının rolü olduğu düşünülmektedir.[7,18]

Anoreksiya nervosada arginin vazopresin (AVP) ile ilgili bazı değişiklikler bildirilmiştir. Özellikle, hastalığın tartı kaybı safhasında ozmotik uyarıya AVP yanıtı azalmıştır. Hastalar ya düşük bazal AVP düzeyine sahiptir ve artan plazma sodyum konsantrasyonuna normalden yavaş yanıt verir; ya da plazma AVP ve sodyum düzeyi arasındaki çizgisel ilişki tamamen bozulmuştur. Benzer bir durum daha önce ön hipotalamusta yerleşim gösteren ve ozmostat mekanizmasını bozan, fakat nörosekretuar hücreleri etkilemeyen tümörlerde tanımlanmıştır. anoreksiya nervoza'deki söz konusu değişiklikler tedaviden sonra çok yavaş düzelir ve normale dönmesi aylar sürebilir.[2] Ozmotik uyarıya yanıtızsızlık gelişen hastaların çoğunda beyin-omurilik sıvısına (BOS) AVP salgılanması da bozulur. En sık görülen değişiklik normalde birin altında bir rakam olması gereken plazma/BOS AVP oranının tersine dönmesidir. Bu bulgular santral AVP salgısının arttığı ve fakat ozmoreseptör duyarlılığındaki azalma nedeniyle periferik AVP salgısının azaldığını göstermektedir. Hayvan deneylerinde AVP verildiğinde öğrenilmiş alışkanlıkların kaybolma süresinin uzaması, anoreksiya nervozada artan santral AVP'nin patofizyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir.[2] Bulimiya nervozada ozmotik uyarıya AVP yanıtı azalmakla birlikte plazma AVP ve sodyum düzeyi arasındaki çizgisel ilişki genellikle korunur. bulimiya nervozalı hastalarda hipoglisemiye AVP yanıtı azalmıştır. BOS AVP düzeyleri de normalden daha yüksektir.[2]

Oksitosin düzeyi anoreksiya nervozada azalır ve tedaviyle normale döner. Oksitosindeki azalma ve AVP'deki artma, anoreksiyalı hastanın yemek yemenin sonuçları (kilo alma) ile ilgili korkularının artmasına ve bu sorunu giderebilecek yeni öğretilerin engellenmesine neden olabilir. Sosyal ve emosyonel gelişimdeki anomaliler oksitosin sistemleriyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle oksitosin reseptör genindeki belirli bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) empati, güven ve anelik davranışlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu kısmen ventral striatumdaki beyin aktivite değişikliklerine bağlanmaktadır. DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar çevresel risk faktörleri ile oksitosin mekanizmaları arasındaki bazı etkinlikleri destekleyebilir. Anoreksiya nervozada görülen sosyal işleme anormallikleri bu metilasyona atfedilebilir. Bununla birlikte kilo kaybı ve diyet içeriğindeki değişiklikler gibi hastalıkla ilişkili faktörler de artmış metilasyona katkıda bulunabilir.[4,19,20]

Merkezi Nöropeptid Sistemleri

Östrojen kadınlarda cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlayan bir hormon olup etkisini hücre içinde ve hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak gösterir. Östrojen, cinsiyet karakterlerinin oluşmasında görev almakla birlikte enerji metabolizması, uyku düzeninin sağlanması, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, stresle baş edebilme gibi çok sayıda metabolik işlev de üstlenir. Östrojenin işlevini doğru yapması, besin alımı ve vücut kütlesinin kontrolünde çok önemlidir. Yapılan klinik çalışmalarda östrojen düzeyindeki ani değişimlerin yeme alışkanlığında da ani değişimlere neden olduğu gösterilmiştir. Östrojen özellikle cilt altı yağ dokusunun artmasında önemli rol oynar. Östrojen tokluk hissi yaratan glikoz moleküllerine ve diğer moleküllere karşı beynin duyarlılığını artırır.[21]

Östrojen reseptörlerinin uyarılması hipotalamustaki yüzlerce genin aktivitesinde değişime neden olur. Besin alımını düzenleyen hücreler özellikle östrojenden etkilenir.[21,22] Ergenlik döneminde artan östrojen düzeyine beynin anormal bir tepki vermesinin, anoreksiya nervozanın gelişmesinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Ano-

reksiya nervoza hastalarında östrojen reseptörlerinin bazı tiplerinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bunlardan birindeki bir mutasyon östrojenin işlevlerini engellerken diğer reseptör tiplerinin daha aktif olmasının da yolunu açmaktadır.[21] Dolayısıyla böyle bir dengesizliğin yeme bozukluklarının meydana gelmesinde önemli bir rolü olabilir.

Hipotalamus besin alımı ve vücut ağırlığını ayarlayan hormonal ve nöral sinyal yollarının entegre edilmesinde merkezi bir rol oynar.[23] Hipotalamustaki arkuat çekirdek nöronları bu süreçte özellikle önemlidir. Enerji dengesinin korunmasında paraventriküler çekirdek (PVN), lateral hipotalamik alan (LHA) ve ventromedial çekirdek (VMN) diğer önemli alanlardır. Şekil 1'de görüldüğü gibi kontrolü sağlayan nöropeptidler arasında proopiomelanokortin (POMC), nöropeptid-Y(NPY), galanin, CRH, kolesitokinin (CCK), oreksin ve hipokretin gibi peptidler bulunur.[2,23,24]

Bulimiya nervozalı hastalarda yapılan çalışmalarda standart test yemeğine yanıt olarak salınan CCK kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Lenfositlerde ve BOS'ta ölçülen bazal CCK değerleri de düşük görünmektedir. Düşük CCK yanıtı bulimiya nervozalı hastalarda saptanan yemek sonrası doyumluk hissi yokluğunda rol oynayabilir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yapılan CCK çalışmaları daha az tutarlı sonuçlar vermiştir.[25]

1994 yılında keşfedilen leptin, yağ dokusunda sentezlenir. Yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken öğleden sonra en düşük düzeye iner.[26] Serum düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksidir.[27] Leptin hipotalamusla sürekli iletişim halindedir ve dolaşımdaki leptin düzeyi sağlıklı bireylerde enerji kaynaklarının göstergesi gibi çalışır.[22] Leptinin vücuttaki rolü, beyin üzerinde besin alımı ve enerji metabolizmasını negatif geribesleme ile düzenlemek ve obeziteyi engellemektir. Ayrıca cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, anjiyogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır.[14]

Östrojen, leptin salgılayan yağ dokusunu artırmakla birlikte hipotalamusun leptine duyarlılığını da artırır.[22] Arkuat çekirdekteki nöronlar leptine yanıt verir ve besin alımını baskılar. Leptinin etki mekanizması, birçok hipofiz hormonunun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin ve agouti-ilişkili protein (AgRP)'nin arkuat çekirdekten salınımını baskılamaktır. Leptin ayrıca proopiomelanokortin (POMC) ve alfa-melanosit uyarıcı hormon gibi besin alımını baskılayan medyatörleri aktive eder.[23,28] Leptinin santral monoamin işlevlerini düzenleyen bir aracı olarak çalıştığı bilinmektedir. Dolaşımdaki leptin stresle indüklenen dopamin salınımı ile pozitif yönde ilişkilidir. Leptin genindeki allelik varyasyonlar ağrı stresörüne yanıt olarak salınan dopamin düzeyiyle ilişkilidir. Dolayısıyla, metabolik işlevlerle ilişkili strese yanıt olarak ortaya çıkan dopamin nörotransmisyonunda leptinin düzenleyici olarak görev yaptığını ve kişiler arası farklılıkları açıklayabilir.[29]

Enerji dengesinde hipotalamustaki çekirdeklerin aktivitesi de farklıdır. Paraventriküler çekirdek (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları anoreksi ile sonuçlanır.[30] Vücutta kilo kaybı başladığında LHA nöronları aktive olur ve besin alımı artırılırken, enerji harcaması azalır. Bunun tersine kilo alımında, PVN nöronları aktive olur ve iştah azalırken enerji harcaması da artar.

Tüm bu sistemde leptin, beyinde kilo alınma neden olan anabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alınma engel olur.

Günümüzde leptin eksikliğinin veya leptine direncin obezite ile sonuçlandığı bilinmektedir.[31] Anoreksiya nervozalı hastalarda leptin düzeylerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Hasta tedaviye yanıt verip kilo aldığı anda leptin düzeyinde de artış görülür. Hipotalamusta leptin gibi vücut ağırlığını düzenlemede rol oynayan bir diğer molekül olan adiponektin düzeyleri anoreksiya nervozaya tipine göre değişmektedir.[32,33]

İlginç olarak, anoreksiya nervozalı hastalarda dolaşımdaki iştah açıcı bir nöropeptid olan AgRP düzeyi yüksek bulunmuş ve AgRP'nin kodlama bölgesindeki bir polimorfizmin anoreksiya nervozaya ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[34] Çok yeni bir araştırmanın sonuçlarına göre, her biri farklı dokuda salınan ve bir kısmının glukoz ve yağ asidi metabolizmasında ayrı ayrı önemli rolleri olan 15 üyeli bir hormon ailesi, C1q/TNF-ilişkili proteinler, (CTRP1-15) tanımlanmıştır. CTRP13'ün beyinde bir anoreksijenik (iştah kesici) sinyal olarak etki göstermekte ve bu şekilde besin alımı ve vücut ağırlığını düzenlemektedir. Bu çalışmanın in vivo sonuçları, CTRP13 ve AgRP'nin besin alınımında bir nöral geribesleme döngüsü oluşturduğunu ve bu geribesleme mekanizmasının egzersiz-temelli anoreksiya (ABA) fare modelinde bozulmuş olduğunu göstermiştir. İnsan ve farelerde CTRP13'ün işlevsel C1q yumağında %96 oranında aminoasit benzerliği ve doku ekspresyon profilini paylaşırlar.[35,36] Anoreksik durumda hipotalamik nöronlar CTRP13 ekspresyonunu (salınımını) değiştirmek için uygun şekilde yanıt veremeyebilir. Bu nedenle, anoreksi-benzeri bir durumda, hem iştah açıcı (AgRP) ve hem de iştah kesici (CTRP13) genlerinin ısrarlı şekilde yüksek ekspresyonu anoreksiya nervozanın patogeneğinde nedensel olarak bağlantılı olabilir.[35]

Pro-opiomelanokortin (POMC) hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninde amelanosit stimüle edici hormon (α -MSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve β -endorfin gibi bir seri hormon yapımında rol alır. POMC'den yapılan bu nöropeptidler melanokortin-4 reseptörünün (MC4-R) fizyolojik agonistidir. Normalde α -MSH hormon, artmış leptin düzeyine bağlı olarak hipotalamusta sentezlenir, anoreksijenik bir peptid olan α -MSH enerji harcamasını artırır ve besin alımını azaltır. POMC mutasyonu erken başlayan obezite ve hiperfaji (aşırı yeme) ile birlikte POMC'den yapılan nöropeptidlerin eksikliğine bağlı pigmentasyon değişikliği, adrenal yetersizlik gibi bir seri belirti izlenmiştir.[37,38] Bir çalışmada kontrol grubu olan obezlerde %14.2 olan "tıknırcasına yeme" sıklığı, MC4-R mutasyonu olanların hepsinde bulunmuştur. Uygun çevresel şartlar oluştuğunda bu gen mutasyonları obeziteyle sonuçlanan yeme davranışlarına yol açabilmektedir.[39]

1999 yılında keşfedilen ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen ve merkezi etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. İlk yıllarda, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda, iştah ve ağırlığın düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmiştir.[14,40] Esas olarak midede üretilmekle birlikte daha küçük miktarlarda bağırsak, hipofiz, böbrek, plasenta ve hipotalamusta da yapılmaktadır. Enerji dengesini sağlamak üzere merkezi sinir sisteminde hipotalamusta oreksijenik etkisi ortaya çıkar. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obesiteye ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır. Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştah arttırıcı etkileri-

nin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu belirtilmektedir.[41-43]

Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır.[41,44] Son yıllarda enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda sözü edilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan c-fos'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir. Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir.[45,46] Nöropeptid Y, Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir.[41,46]

Yeme bozukluklarının moleküler temelinde ortak paydayı oluşturan en güçlü adaylardan biri de serotonindir. Triptofandan sentezlenen bir monoamin nörotransmitter olan serotonin motivasyon, iştah, beslenme, vücut ağırlığının düzenlenmesi, cinsellik ve uyku üzerinde düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Serotonin büyük oranda beyinde olmak üzere, mide, bağırsak ve plateletlerde de sentezlenir. Yapılan çalışmalar serotoninin en az yedi farklı reseptörü olduğunu göstermiştir. Anoreksiya nervozalı hastalarda serotoninin bazı reseptörlerinde azalma olduğu, bulimiya nervozalı hastalarda ise serotonin taşıyıcı sistemlerinde ve reseptör sayılarında artma olduğu ve reseptör aktivitelelerinde değişiklikler saptandığı belirtilmektedir.[47] Serotonin reseptörlerinin düzenlenmesinde östrojenin önemli işlevi vardır. Dolayısıyla östrojen metabolizmasındaki bir bozukluğun serotoninin işlevlerini olumsuz yönde etkilemesi beklenebilir.[22]

Endokanabinoid sistem yaygın bir hücrelerarası sinyal sistemidir ve enerji dengesinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle, obezite ve diğer yeme bozuklukları gibi enerji dengesinin bozulmasıyla karakterize hastalıkların ele alınmasında ilginç bir hedef olarak görülmeye başlanmıştır. Yeme davranışı ve yemeğin ödüllendirici özellikleriyle ilgili beyin devrelerinde endokanabinoid sistem önemli rol oynadığından, araştırmaların odağı haline gelmiştir. Bununla beraber, kanabinoidlerin yeme bozukluklarında potansiyel terapötik geçerliği üzerine yapılan çalışmalar henüz yetersizdir.[48]

Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen

Anoreksiya nervozada bazal tiroid hormon düzeyleri ötiroid hasta sendromunda görülen tabloya benzer: normal veya düşük normal T4, normal serbest T4 ve düşük serum T3 konsantrasyonu. 'Reverse' T3 konsantrasyonunun yükselebileceği bildirilmiştir. Bu bulgular periferik T4-T3 dönüşümünün azalması nedeniyle göreceli olarak artan T4'ün deiyodinyasyon için daha fazla iç halka sağlamanın sonucudur. TRH'ya TSH yanıtı nicel olarak normal bulunmakla birlikte gecikmiştir.[2,14]

Anoreksiya nervozada plazma ve idrar norepinefrin düzeyi de azalmıştır. T3 ve katekolamin konsantrasyonlarının azalması bazal metabolik hızın düşmesine ve bradikardiye neden olabilir. Tiroid hormonları ve katekolaminler termogenezis ve enerji metabolizmasında rol oynarlar. Tedaviden sonra katekolamin düzeyleri normale dönerken T3 konsantrasyonundaki düşüklük uzun süre devam edebilir.[2,14,49] Bulimiya ner-

vozalı hastalarda, özellikle bulimiya ataklarının durmasından bir süre sonra, tiroid hormonları ve katekolamin konsantrasyonları ile bazal metabolizma hızında azalma görülür.[50]

Anoreksiya nervozada büyüme hormonu (GH) yükselir, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeyi düşer. GH yükselişi son yıllarda, anoreksiya nervozada artan ghrelin düzeyi ile açıklanmaktadır. GH bazal ve pulsatil salınımı artar. GH'nın bilinen bir etkisi de, periferde T4'ün T3'e dönüştürülmesi üzerinedir. anoreksiya nervozada görülen düşük T3 sendromunda, GH aktivitesi yetersizliğinin rol oynadığı, periferik bir GH direnci olduğu düşünülmektedir.[14] Rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) verilen anoreksiya nervozada hastalarında IGF-I düzeylerinin arttığı, tiroid hormonlarında düzelmeye olduğu, termogenezde iyileşme sonucu vücut ısısında düzelmeye olduğu, kan glukoz düzeylerinde artış olduğu ve sonuç olarak da, vücut ağırlığında düzelmeye olduğu gösterilmiştir.[51]

Kemik Metabolizmasındaki Etkileşimler

Anoreksiya nervozada düşük IGF-1 ve yüksek GH düzeyleri ve periferik GH direnci söz konusudur. Bu durum, metabolik yakıtların düşük olması nedeniyle GH'ye reseptör düzeyinde ve reseptör sonrasındaki periferik duyarlılığın azalmasına bağlıdır. Düşük IGF-1 düzeyi kemik matriks yapımını etkileyeceği için, hastaların %50'sinden fazlasında osteoporoz görülmektedir.[14,52] Osteoporozda katkıda bulunan diğer etkenler ise hipogonadizm, hiperkortizolizm, beslenme yetersizliği, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı ve aşırı egzersizdir. Hipoöstrojenemi önemli bir etken gibi görünse de, anoreksiya nervozada osteoporoz için verilen östrojen tedavisinin etkili olmadığı bildirilmiştir.[2,14] anoreksiya nervozada kemik yoğunluğunun daha çok serum IGF-1 konsantrasyonu, vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir.[53]

Leptinin osteoblastik aktiviteyi artırdığı ve kemik oluşumunu hızlandırdığına yönelik bulgular mevcuttur.[14] anoreksiya nervozada azalan yağ dokusu ile birlikte leptinin azalması osteoblastik aktivitenin azalmasına neden olmaktadır.

Sirkadyen Ritimler

Fazla yağ dokusu ve değişmiş vücut yağ dağılımı obesiteyle ilişkili bozukluklar (örneğin,metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar) için önemli bir risk faktörüdür. Adipokinler (örneğin, leptin ve adiponektin) yağ dokusundan salgılanmakta olan başlıca bioaktif peptidlerdir. Bunlar enerji ve vasküler dengenin düzenlenmesi ve bağışıklıkta önemli rol oynarlar. Obez kişilerde leptin ve adiponektinin 24 saatlik salınım profillerinin bozulmuş olduğu bildirilmiştir. Bu adipokinlerin yağları parçalara ayırma, insülin sensitivitesi ve bağışıklıkta önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Leptinin metabolik etkileri birincil olarak beyindeki aktivitelerini kapsar. Adiponektin ise birincil olarak periferik hedef dokuda etki gösterir. Adipokinler insanlarda sirkadyen modda salındıklarından, metabolik dengenin sağlanması için adipokin salınımının düzenlenmesi önemlidir. Ayrıca leptin gibi bazı adipokinlerin uykunun düzenlenmesinde önemli olduğu da gösterilmiştir.[54]

Çinko

Çinko büyüme, üreme, bağışıklık ve antioksidan sistemlerde önemli işlevleri olan yüzlerce enzimin temel bileşenidir. Çinko olmadığında bu enzimlerin etkinliği kısmen ya da

tamamen yok olur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin anoreksiya nervozaya neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda çinko eksikliğinin büyüme geriliğine ve iştaha baskılanmaya neden olduğu bilinmektedir. Çinko eksikliğinin pek çok bulgusu, örneğin gelişme geriliği, kilo kaybı, depresyon ve anoreksiya nervozalı hastalarda da görülmesi ve anoreksiya nervozu hastalarının çoğunda da çinko eksikliği ve bağışsıklarında çinko emiliminde sorunlar olması nedensel bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca anoreksiya nervozu tedavisinde çinko takviyesi yanında çoklu mineral, omega-3 yağ asitleri ve vitamin desteği hastalarda pozitif yöndeki gelişmeleri hızlandırmaktadır.[22,55]

Sonuç

Kilo kontrolü ve iştahın nöropeptid ve endokrin modülasyonunun anlaşılmasındaki artış anoreksiya nervozu ve bulimiya nervozu başta olmak üzere yeme bozuklukları patogenezi için ışık tutabileceği gibi yeni tedavi olanakları da sağlayacaktır. Anormalliklerin patolojik yeme davranışının öncülü mü yoksa bir sonucu mu olduğunu belirlemek yeme bozukluklarının en büyük sorunudur. Hayvan modellerinin çoğu birçok özgül sistem içinden sadece bir veya ikisini tanımlamaktadır. Bütün bu sistemler arasındaki etkileşimler hakkındaki bilgimiz oldukça sınırlı olduğundan bugün için sayısız interaktif yolları tam olarak eşlemek mümkün değildir.

Kaynaklar

1. Sofuoğlu S. Psikiyatrik bozukluklarda nöroendokrin değişiklikler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1985; 5:27-32.
2. Tarım Ö. Endosistemik etkileşimler. Güncel Pediatri 2004; 2:120-123.
3. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11. Baskı, Ankara, 2008.
4. Kim YR, Kim JH, Kim MJ, Tressure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: a pilot study. PLoS One 2014; 9:e886673.
5. Kaye W. Eating disorders: hope despite mortal risk. Am J Psychiatry 2009; 166:1309-1311.
6. Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. Int J Eat Disord 1997; 21:205-212.
7. Halmi KA. Eating disorders: In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volume II (Eds BJ Sadock, VA Sadock): Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
8. Marcus MD, Wildes JE. Eating disorders. In: Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. (Eds L Goldman, Al Schafer Al):226. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011.
9. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. Lancet. 2010; 375:583-593.
10. Allison KC, Stunkard AJ, Their SL. Overcoming the Night Eating Syndrome: A Step-By-Step Guide to Breaking the Cycle. Oakland, CA, New Harbinger, 2004.
11. Tunçbilek E. Obesite genetik bir hastalık mıdır? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48:101-108.
12. Pined JP, Assanand S, Lehman DR, Hunger, eating and ill health. Am Psychol 2000; 55:1105-1116.
13. Janas-Kozik M, Zejda J, Stochel M, Brozek G, Janas A, Jelonek I. Orthorexia- a new diagnosis? Psychiatr Pol. 2012; 46:441-50.
14. Annagür BB, Bozkurt Zincir S. Anoreksiya nervozada hormonal değişimler. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2012; 25:63-69.
15. Morimoto Y, Oishi T, Hanasaki N, et al. Interrelations among amenorrhea, serum gonadotropins and body weight in anorexia nervosa. Endocrinol Jpn 1980; 27:191-200.
16. Vigersky RA, Loriaux DL, Andersen AE, Lipsett MB. Anorexia nervosa: behavioural and hypothalamic aspects. Clin Endocrinol Metab 1976; 5:517-535.
17. Lipton MA, DiMascio A, Killam KF. Psychopharmacology: A Generation and Progress. Raven Press. New York, 1981.
18. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic- pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med 1998; 129:229-240.

19. Krueger F, Parasuraman R, Iyengar V, Thornburg M, Weel J, Lin M et al. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:4.
20. Kumsta R, Hummel E, Chen FS, Heinrichs M. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Front Neurosci* 2013; 7:83.
21. Young JK. Anorexia nervosa and estrogen: current status of the hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:1195-1200.
22. Coşkun A. Yeme bozukluklarında moleküler mekanizmalar. *Bilim ve Teknik* 2012; 2:58-62.
23. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
24. Kaye WH. Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996; 62:65-74.
25. Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2:53-59.
26. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:461-464.
27. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-3913.
28. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohler PF, Thuras P, Bowers CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:791-795.
29. Burghardt PR, Love TM, Stohler CS, Hodgkinson C, Shen PH, Enoch MA et al. Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans. *J Neurosci* 2012; 32:15369-15376.
30. Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-148.
31. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
32. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2046-2052.
33. Nogueira JP, Maraninchi M, Lorec AM, Corroller AB, Nicolay A et al. Specific adipocytokines profiles in patients with hyperactive and/or binge/purge form of anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:840-844.
34. Vink T, Hinney A, van Elburg AA, van Goozen SH, Sandkuijl LA. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2001; 6:325-328.
35. Byerly MS, Swanson R, Wei Z, Seldin MM, McCulloh PS, et al. A Central Role for C1q/TNF-Related Protein 13 (CTRP13) in Modulating Food Intake and Body Weight. *PLoS ONE* 2013; 8:e62862.
36. Wei Z, Peterson JM, Wong GW. Metabolic regulation by C1q/TNFRelated protein-13 (CTRP13): activation OF AMP-activated protein kinase and suppression of fatty acid-induced JNK signaling. *J Biol Chem* 2011; 286:15652-15665.
37. Loos RJ, Bouchard C. Obesity-is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254:401-425.
38. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1085-1095.
39. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348:1096-1103.
40. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
41. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
42. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child* 1993; 68:205-209.
43. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgözbiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48:196-201.
44. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
45. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9:217-224.
46. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats, *J Neuroendocrinol* 2000; 12:1047-1049.
47. Pichika R, Buchsbaum MS, Bailer U, Hoh C, Decastro A, Buchsbaum BR et al. Serotonin transporter binding after recovery from bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2012; 45:345-352.

48. Marco EM, Romero-Zerbo SY, Viveros MP, Bermudez-Silva FJ. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. *Behav Pharmacol* 2012; 23:526-536.
49. Obarzanek E, Lesem MD, Jimerson DC. Resting metabolic rate of anorexia nervosa patients during weight gain. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:666-675.
50. Altemus M, Hetherington MM, Flood M, Licinio J, Nelson ML, Bernat AS, Gold PW. Decrease in resting metabolic rate during abstinence from bulimic behavior. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1071-1072.
51. Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A, Hiramatsu K, Mori J, Yamazaki M et al. Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH-IGF1 axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. *Endocr J* 2007; 54:319-327.
52. Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M et al. Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:115-121.
53. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor-I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3864-3870.
54. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010; 106:447-462.
55. Jing MY, Sun JY, Weng XY. Insights on zinc regulation of food intake and macronutrient selection. *Biol Trace Elem Res* 2007; 115:187-194.

Semra Bozkurt Zincir, Uzm.Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Yazışma Adresi/Correspondence: Semra Bozkurt Zincir, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: sbozkurtzincir@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol6/no4/

Çevrimiçi yayım / Published online 10 March/Mart 10, 2014; doi: 10.5455/cap.20140225100233
