

Glukoz Metabolizmasında Yeni Oyuncu: Safra Asitleri

Aslı DOĞRUK ÜNAL¹ Hakan Ümit ÜNAL²

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi ¹Endokrinoloji Kliniği ²Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Safra asitlerinin son birkaç yıla kadar sadece lipid sindirimine yardımcı etkileri bilinirken, son yıllarda özellikle nükleer reseptörler hakkındaki bilgi birikiminin artması ile metabolik etkileri keşfedilmeye başlanmıştır. İlk olarak 1980'lerde bir grup hormonal reseptör tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin hücreler arası iletişimde önemli oldukları belirlenmiş ve nükleer reseptörler olarak adlandırılmışlardır. 1990'ların ortalarında nükleer reseptör ailesinden FXR (farnesoid X reseptör) tanımlanmış ve bu reseptörün farnesol adı verilen kolesterol metaboliti tarafından güçlü şekilde uyarıldığı saptanmıştır (1). Kısa süre sonra safra asitlerinin FXR'ı güçlü şekilde aktive ettiğini göstermişlerdir (2, 3). Takip eden çalışmalarda safra asitlerinin nükleer reseptör grubundan sadece FXR'ı değil aynı zamanda pregnan X-reseptör (PXR), androstan reseptör (CAR) ve vitamin D reseptörünü de uyardığı bildirilmiştir.

G-protein coupled reseptör (GPCR) ise nükleer reseptör grubunda olmayan, ancak safra asitleri tarafından uyarılan bir diğer reseptör grubudur. Safra asitleri tarafından uyarılan bu reseptör grubuna TGR5 adı verilmiştir. Bu reseptörler plaseenta, dalak, akciğer, meme dokusu, mide, ince barsak, kolon, yağ dokusu, karaciğer, adrenal bezler, böbrek, iskelet kasları ve pituitar bezde bulunmaktadır ve safra asitleri ile uyarılmaktadır. Taurolitokolik asit (TLCA), litokolik asit (LCA) ve deoksikolik asit (DCA) bu reseptör grubuna yüksek afinite ile bağlanırken; kenodeoksikolik asit (CDCA), kolik

asit (CA) ve ursodeoksikolik asit (UDCA) düşük afinite göstermektedir (1). Thomas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile intestinal L hücrelerindeki TGR5 reseptörünün uyarılması ile inkretin peptitlerden glukagon-like peptid 1 (GLP1) salınımının uyarıldığı gösterilmiştir (4). GLP1 glukoz homestazında önemli bir yere sahip olup, pankreas B hücrelerinden insülin salınımını uyarırken, glukagon salınımını baskılamaktadır. Bu bulgu ise safra asiti-diabet ilişkisinin somut bir kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır.

TİP 2 DİABETES MELLİTUS VE SAFRA ASİTLERİ

Safra asitleri, yirmi dört karbon atomundan oluşan steroid kor yapıya sahiptir ve karaciğerde çok basamaklı reaksiyonlar ile sentezlenirler. Safra asiti sentezi büyük oranda (%95) klasik yol olarak adlandırılan ve kolesterol 7 α -hidroksilaz (CYP7A1) enziminin hız sınırlayan enzim olarak görev yaptığı yolak tarafından sentezlenir. Alternatif yolda ise sterol 27-hidroksilaz (CYP27A1) ve 25-hidroksikolesterol-7 α hidroksilaz (CYP7B1) görev almaktadır. Primer safra asitleri CA ve CDCA karaciğerde sentez edildikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilir ve safraya atılırlar. Konjuge edilen primer safra asitleri barsak florası yardımı ile dekonjuge ve dehidrolize edilirler. Bu reaksiyonlar sonucunda sekonder safra asitleri (DCA ve LCA) oluşur. Oluşan sekonder safra asitleri günde ortalama 12 defa tekrar eden enterohepatik sirkülasyona gi-

rerler ve karaciğere ulaşan safra asitleri negatif feedback ile safra asidi sentezini baskırlar.

Safra asitlerinin yağların sindirimindeki önemi ve rolü bilinmektedir. Ancak son dönemlerdeki çalışmalarda safra asitlerinin metabolizma basamaklarında hormon benzeri etkiler gösterdiği saptanmıştır. Safra asitleri ile metabolizma arasındaki ilişkide en çok üzerinde durulan konu insülin direnci ve diabetittir.

Safra asitleri ile tip 2 diabetes mellitus (DM) arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalarda kontrolsüz DM'ü olan hastalarda total safra asit miktarı ve gaita ile safra asit atılımının arttığı gösterilmiştir (5). Takip eden benzer çalışmalarda ise kontrolsüz Tip 2 DM'de sekonder safra asitlerinden DCA'nın arttığı, primer safra asitlerinden CDCA miktarının azaldığı, sonuçta total safra asit miktarında değişiklik olmadığı saptanmıştır (6).

Tip 2 DM'un metabolik komplikasyonları ile safra asitlerinin ilişkisini inceleyen bir çalışmada, diabetik ratlarda terminal ileum ile jejunum ağızlaştırılmış ve operasyon sonrasında yüksek yağlı beslenmeye rağmen, obezite, glukoz toleransı ve yüksek kolesterol düzeylerinde düzelme saptanmıştır (7). Aynı çalışmada operasyon sonrasında total plazma safra asit düzeylerinin arttığı, primer/sekonder safra asiti oranının yükseldiği gösterilmiştir. Safra asitlerindeki bu artış terminal ileuma daha kısa sürede ulaşan safra asitlerinin erken reabsorpsiyona uğramasına bağlanmıştır. Benzer metabolik sonuçlar obezite nedeni ile gastrik by-pass cerrahisi yapılan diabetik hastalarda elde edilmiş, bu hastalarda kilo vermelerinden bağımsız olarak diabete ait metabolik bozukluklarda düzelme olduğu gözlenmiştir (8). Bunun nedeninin primer safra asitlerinin bağırsağın distal kesimine daha yüksek konsantrasyonda ulaşması ile terminal ileum ve proksimal kolonda yoğun olarak bulunan intestinal L hücrelerin uyarılması sonucunda artmış GLP1 salınımı olduğu düşünülmektedir.

Yüksek yağlı diyet ile beslenen fakat obezite, insülin direnci ve hepatik steatoz gelişmeyen farelerde, safra asit havuz miktarının kontrollere göre fazla olduğu görülmüştür. Bunun CYP7A1 ekspresyon artışına bağlı olduğu yorumu yapılmıştır (9).

Ratlarla yapılan çalışmalarda safra asitlerini bağlayarak entero-hepatik dolaşıma geçmelerini engelleyen safra sekestre edici ajanların L hücrelerinden safra aracılı GLP1 salınımını uyarak insüline duyarlılığı arttığı saptanmıştır (10,11). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, safra sekestre eden ajanla-

rın LDL kolesterol düzeylerinde azalma, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde azalma ve tip 2 diabetik hastaların glikemik kontrolünde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (12). Bir diğer insan çalışmasında ise antidiabetik ajanlarla diabeti iyi kontrol edilemeyen hastalarda safra asid sekestranlarının plazma glukoz ve HbA1c konsantrasyonunu azalttığı saptanmıştır (13). Safra asitlerinin diabetik insan ve hayvanlarda gösterilen bu etkileri, araştırmacıları altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları araştırmaya itmiştir. Bu mekanizmalar incelenirken iki safra asidi reseptörü ön plana çıkmaktadır. Bunlar FXR nükleer reseptör ve TGR5'dir. Ancak safra asitlerinin metabolik yolaktaki etkileri sadece bu reseptörler ile sınırlı olmayıp reseptörlerden bağımsız direkt etkileri de vardır.

FXR

FXR nükleer reseptörlerinin ilk olarak 1990 yılında tanımlanmasından sonra devam eden çalışmalarla bu reseptörlerin safra asitleri tarafından güçlü şekilde uyarıldığı keşfedilmiştir (2, 3). FXR'ın safra asidi ile uyarılması sonucunda kolesterol ve glukoz metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunun basamakları aktive olmaktadır (2,3,14). Kolik asitin uyarısı ile FXR aktivasyonu sonucunda glukoneogenez basamaklarında yer alan fosfoenolpiruvat kinaz, glukoz-6-fosfat, ve fruktoz-1,6-bisfosfatın gen ekspresyonu azalmaktadır (15, 16). Sonuç olarak glukoneogenez azalmaktadır.

Safra asitleri kolesterolden sentezlenir ve kolesterol metabolizması üzerinde birçok FXR hedef geni safra asitleri ile kontrol edilmektedir (17). İn vitro çalışmalarda, FXR aktivasyonunun LDL reseptör ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir, ancak in vivo sonuçlar farklıdır. Hastalara kenodeoksikolik asid verildiğinde LDL kolesterol düzeyleri artmakta, HDL kolesterol düzeyi düşmektedir (18).

Safra asitleri ile trigliserid ve kolesterol metabolizmasının hepatik FXR ile düzenlenmesi, FXR-noksan farelerde dislipideminin gözlenmesinden sonra ortaya çıkmıştır (19). Safra asit sekestranlarının verilmesi, FXR ve liver X receptor (LXR)'a bağlı lipogenezi indüklemektedir (20). FXR aktivasyonu ile plazma trigliseridlerinde azalma lipoprotein lipaz (LPL) ile klerensinin artmasına bağlanmıştır. LPL aktivitesi karaciğerde FXR aktivitesi üzerinden apo CII'nin uyarılması ve apo CIII'ün baskılanması ile artmaktadır (17) .

FXR'ın aktivasyonu bağırsakta Fibroblast growth factor 19 (FGF19) gen ekspresyon ve FGF sekresyonuna neden olur. Fu ve ark. yüksek yağlı-beslenen farelerde FGF eklenmesi ile

insülin direncinin düzeldiğini, enerji harcanmasının arttığını ve kilo kaybı sağlandığını göstermiştir (21). Bağırsaktan geçen safra asit miktar ve yapısının değişmesi FXR-aracılı FGF19 sekresyonunu değiştirerek önemli metabolik etkiler yapabileceği düşünülmektedir.

TGR5

Safra asidlerinin TGR5 üzerinden sinyal molekülü olarak rol aldığının gösterilmesi ile safra asidlerinin hormon olabileceği tartışması başlamıştır (4,22). Safra asitleri ile aktive olan TGR5'in hücre içi cAMP düzeyini arttırarak, kahverengi yağ dokusu ve kas hücrelerinde tip 2 iodoironin deiodinaz'ı aktive ederek enerji harcanmasını düzenlediği gösterilmiş (23). Safra asidi ile zenginleştirilmiş diyetle beslenen farelerde enerji harcanmasının arttığı ve diyetle bağlı obezitenin gelişmediği bildirilmiştir (4).

Yukarıda da değinildiği gibi safra asitleri TGR5-aracılı yolak ile GLP-1 sekresyonunu uyarmaktadır. Thomas ve ark. tarafından yapılan çalışmada TGR5 eksikliğinde glukoz toleransının azaldığı ve TGR5 ekspresyonunun artması ile GLP-1 ve insülin sekresyon artışına bağlı glukoz toleransında düzelmeye olduğu gösterilmiştir (24). TGR5-aracılı GLP-1 sekresyonu-

nun uyarılması, safra asitleri ile glukoz homeostaz kontrolü sağlanması açısından önemli görünmektedir.

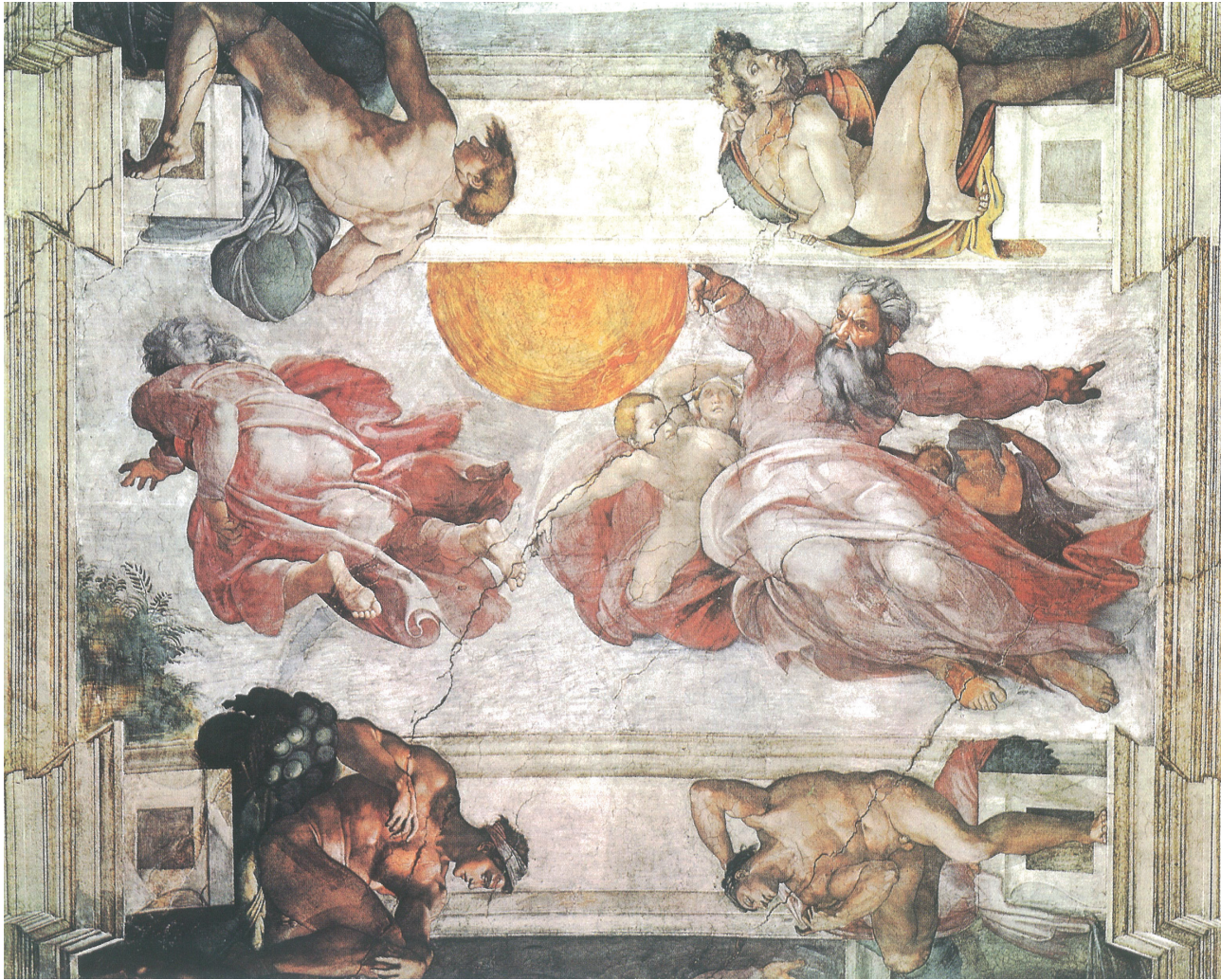
Safra asitleri glukoz homeostazını reseptör-bağımsız yollarla da etkilemektedir. Taurin ile konjuge edilmiş ursodeoksikolik asid (TUDCA) verilen genetik obez farelerde endoplazmik retikulum stresinin düzelerek insülin direncinin düzeldiği gösterilmiştir (25). İnsanlarda yapılan bir çalışmada da TUDCA verilmesi ile karaciğer ve kas dokusunda insülin duyarlılığının arttığı bulunmuştur (26).

Safra asidlerinin metabolik düzenleyici olduğu hakkındaki kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. FXR ve TGR5'e bağlanarak glukoz metabolizması, insülin sensitivitesi, lipid metabolizması yanında enerji homeostazını kontrol ederler. Tip 2 DM patogeneğinde dolaşan safra asit havuz kompozisyonu değişerek, tip 2 DM'un metabolik dengesindeki bozukluklara katkıda bulunurlar. Safra asid veya bağır sak sekestranlarının eklenmesi ile safra asid havuzundaki veya FXR ve TGR5 gibi safra asid reseptörlerindeki değişimler tip 2 DM tedavi stratejisinde değişme vaat etmektedir. Safra asid sinyalizasyonu ile kontrol edilen metabolik yolların çeşitliliği, daha fazla mekanistik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir.

KAYNAKLAR

1. Jansen PL. A new life for bile acids. *J Hepatol* 2010;52:937-8.
2. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284:1362-5.
3. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999;284:1365-8.
4. Watanabe M, Houten SM, Matak C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006;439:484-9.
5. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Engl J Med* 1977;296:1365-71.
6. Brufau G, Bahr MJ, Staels B, et al. Plasma bile acids are not associated with energy metabolism in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:73.
7. Kohli R, Kirby M, Setchell KD, et al. Intestinal adaptation after ileal interposition surgery increases bile acid recycling and protects against obesity-related comorbidities. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G652-60.
8. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1671-7.
9. Li T, Owsley E, Matozel M, et al. Transgenic expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Hepatology* 2010;52:678-90.
10. Shang Q, Saumoy M, Holst JJ, et al. Colesevelam improves insulin resistance in a diet-induced obesity (F-DIO) rat model by increasing the release of GLP-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:G419-24.
11. Chen L, McNulty J, Anderson D, et al. Cholestyramine reverses hyperglycemia and enhances glucose-stimulated glucagon-like peptide 1 release in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:164-70.
12. Brufau G, Stellaard F, Prado K, et al. Improved glycemic control with colesevelam treatment in patients with type 2 diabetes is not directly associated with changes in bile acid metabolism. *Hepatology* 2010;52:1455-64.
13. Prawitt J, Staels B. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(Suppl 1):S3-8.
14. Wang H, Chen J, Hollister K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell* 1999;3:543-53.
15. Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, et al. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004;279:23158-65.
16. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:1102-9.
17. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009;89:147-91.

18. Bateson MC, Maclean D, Evans JR, Bouchier IA. Chenodeoxycholic acid therapy for hypertriglyceridaemia in men. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:249-54.
19. Lambert G, Amar MJ, Guo G, et al. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:2563-70.
20. Herrema H, Meissner M, van Dijk TH, et al. Bile salt sequestration induces hepatic de novo lipogenesis through farnesoid X receptor- and liver X receptor alpha-controlled metabolic pathways in mice. *Hepatology* 2010;51:806-16.
21. Fu L, John LM, Adams SH, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004;145:2594-603.
22. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:714-9.
23. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:678-93.
24. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009;10:167-77.
25. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006;313:1137-40.
26. Kars M, Yang L, Gregor MF, et al. Tauroursodeoxycholic Acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. *Diabetes* 2010;59:1899-1905.



SANAT VE BİLİM

16. yüzyılda Michelangelo 'Güneş, Ay ve Gezegenlerin Yaradılışı'ni doğüstü bir gücün işi olarak resmetti. Bir Rönesans düşünürü olarak bu tür güçlere ilgisini çoktan kaybetmişti. Cevapları doğal dünyada keşfetmekle daha çok ilgilenmişti. Sistine Chapel, Vatican, Roma, İtalya