

YAĞ DOKUSUNUN İŞLEVSEL SIRLARI

Gökhan CESUR¹, Alpaslan GÖKÇİMEN²

ÖZET

Yağ dokusu, karmaşık, önemli ve son derece aktif metabolik ve endokrin bir organdır. Yağ dokusu sadece trigliserit depolanması ile değil aynı zamanda besinsel, sinirsel ve hormonal sinyallere yanıt vererek ve beslenme, termogenez, bağışıklık ve nöroendokrin fonksiyonları kontrol eden adipokinlerin salgılanmasını sağlayarak enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Yağ dokusu 'adipokinler' olarak adlandırılan otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile lokal olarak ve distalde etki gösteren biyoaktif peptidler salgılamaktadır. Adipokinler; leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6, visfatin, apelin, adipisin, asilasyon uyarıcı protein, plazminojen aktivatör inhibitör-1, renin-anjiyotensin sistem proteinleri, metalotionin ve fasting-induced adipose faktör gibi hormonları kapsamaktadır. Bazı adiposit faktörlerin artmış üretimi ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında ciddi bir ilişki olduğu bulunmuştur. Özellikle iç organlardaki yağ dokusu fazlalığı veya obezite; insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve protrombotik ve proinflamatuvar durumlar ile ilişkilidir. Bu derlemenin amacı adipoz dokunun endokrin fonksiyonlarını açıklamaktır.

Anahtar sözcükler: Yağ dokusu, adipokinler, metabolizma.

Secrets of Adipose Tissue Function

SUMMARY

Adipose tissue is a complex, essential, and highly active metabolic and endocrine organ. Adipose tissue plays a critical role in energy homeostasis, not only in storing triglycerides, but also by secreting adipokines that control feeding, thermogenesis, immunity, and neuroendocrine function via responding to nutritional, neural, and hormonal signals. Adipose tissue secretes bioactive peptides, termed 'adipokines', which act locally and distally through their autocrine, paracrine and endocrine effects. Adipokines include hormones such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, visfatin, apelin, adipisin, acylation stimulating protein, plasminogen activator inhibitor-1, proteins of the renin-angiotensin system, metallothionein and fasting-induced adipose factor. There is already considerable evidence of links between increased production of some adipocyte factors and the metabolic and cardiovascular complications of obesity. Adipose tissue excess or obesity, particularly in the visceral compartment, is associated with insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, and prothrombotic and proinflammatory states. The aim of this review presents an overview of the endocrine functions of adipose tissue.

Key words: Adipose tissue, adipokines, metabolism.

Yağ hücresi bir yağ dokusu hücresidir. Temel işlevi yağı depolamaktır. Yağ hücre içine girdikçe miktarı artar ve çekirdeği kenara doğru iter. Bundan dolayı genellikle yağ hücrelerinde çekirdek ekzantrik bir yerleşim gösterir. Toplu şeklindeki yağ hücreleri yağ dokusunu oluşturur. Bu doku vücudumuzda yaygın bir şekilde bulunur. Yağ dokusunun vücudumuzdaki dağılımı cinsiyete göre farklılık gösterir. Özellikle kalça ve göğüs bölgelerindeki yağ dokusu erkek ve kadın özelliğini belirlemede etkindir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği yağ damlacıklarına göre iki tür yağ dokusu vardır.

Beyaz (unilokuler) yağ dokusundaki yağ hücrelerinde çekirdek kenara itilmiş ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir yağ damlacığı taşıdıklarından "taşlı yüzük" manzarası oluştururlar. Yağ damlacığı herhangi bir hücre içi organlar içermez, enerji depolar. Kahverengi (multilokuler) yağ dokusunu oluşturan hücreler ise tipik olarak birçok küçük yağ damlacığını kapsar.

Memelilerde ve insanda sadece yenidoğanda bulunur. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval veya ipliksi şekilde ve sıkı paketlenmiş mitokondriyon taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür ve enerji harcar.

Yağ dokusunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama yanında, fiziksel koruma ve ısı üretimi gibi işlevleri vardır. Son yıllarda bu işlevlerine ek olarak yağ hücrelerinden ve yağ hücreleri arasında bulunan yağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir¹.

Yağ hücresi endokrin bir bezdir. Salgıladıkları adipokinlerle, insan fizyolojisini etkilerler ve organlar arasında dışarıdan karmaşık gibi gözükse fakat harika bir haberleşmeyi sağlar. Adipokinler yararlı ve zararlı etkileri bir arada barındırabilirler (örneğin leptinler vücut ağırlığını azaltırken diğer taraftan bağışıklığa da zarar verirler). Artan yağ kitlesiyle tip II diyabet, metabolik sendrom,

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu açıklamaktadır. Yağ dokusunun salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler bu hastalıkların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca önemli bir özellik olarak yağ hücrelerinin şişmanlık gibi stres faktörlerinde çeşitli inflamatuvar aracılıları salgıladığı gözlenmiştir².

Yağ dokusundaki artış, dolaşımdaki adipokin düzeylerinde değişikliğe yol açar. Adipokin düzeylerinde değişiklik olması yukarıda bahsedilen çok sayıda fizyolojik veya patolojik durumu etkiler. Böylece dolaşımdaki adipokin düzeyleri ile çeşitli patolojik durumlar arasında bağlantı görülebilir. Yağ dağılımı şekil farklılığı yanında, özellikle visseral yağ dokusu işlevsel olarak diğer yağ dokularından farklıdır. Çünkü, karaciğer harabiyeti, apoptozis, nötrofilik kemotaksis ve karaciğer yıldız hücrelerin aktivasyonunda sistemik ve karaciğer insülin direncine sebep olan değişik adipokin ve sitokinler visseral yağ dokusundan salgılanır³.

Hormonlar, sitokinler ve diğer faktörler gibi birçok biyolojik aktif maddeleri yağ hücreleri üretir. Adipositokinler diğer adıyla adipokinler endokrin, parakrin ve otokrin sinyal yolağı ile yağ hücre metabolizma ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yağ dokusundan kaynaklanan adipokinlerin şişmanlığın komplikasyonları olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadıkları gösterilmiştir^{4,5}. Ayrıca, bu maddelerin metabolik denge, immün cevap, kan dolaşımı ve steroid metabolizmasında da rol oynadığı da bilinmektedir.

Adipokinleri değişik şekillerde grublayabiliriz. Yapacağımız sınıflandırmada;

İnsülin duyarlılığıyla ilişkili adipokinler: Leptin, adiponektin

İnsülin dirençliğiyle ilişkili adipokinler: Rezistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), visfatin, apelin

Adiposit proteinleri ve lipid metabolizması: Adipsin, asilasyon stimulating protein

Adipokinler ve homeostazis: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adiposit renin anjiyotensin sistem

Diğer Adiposit Proteinler: Metalotionin, fasting induced adipoz faktör

Altı ayrı grupta inceleyebiliriz.

Leptin

Leptin, 167 aminoasit içeren, 16 kDa ağırlığında bir polipeptittir. Leptin salgılanmasına vücuttaki yağ hücrelerinin büyüklüğü ve yerleşimi etki eder⁶. Ancak vücut ağırlığının azalmasıyla birlikte kandaki seviyesi azalır. Subkutan yağ dokusu leptin üretimi, visseral yağ dokusuna göre daha fazladır. Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda leptin üretimi söz konusudur⁷. Leptin yağ dokusu hücrelerinden ritmik olarak salgılanır⁸. Ayrıca aşırı yemek, insülin ve

glukoz seviyesi ile glukokortikoidler ve proinflamatuvar sitokinler leptin üretimini artırırken; açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise leptin üretimini azaltır⁹. Leptin enerji homeostazisi, nöroendokrin işlev, hematopoez, anjiyogenez, yara iyileşmesi, immün ve inflamatuvar cevap, cinsel gelişim, üreme, mide-barsak işlevlerinin düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi faaliyeti, kemik metabolizması gibi çok sayıda önemli biyolojik işlevleri düzenler¹⁰. Bahsedilen etkilerle birlikte leptinin esas fizyolojik rolü merkezi sinir sistemine ve beyine mevcut enerji depoları yönünden uyarı vermek ve gıda alımının azaltılmasını sağlamaktır. Leptin eksikliği veya duyarsızlığı iştah artışına, aşırı yeme ve kilo artışına ve sonuçta şişmanlığa yol açar.

Leptinin ritmik salınımı yeme zamanlarına göre de değişir. Leptinin vücutta başlıca işlevi, hipotalamusta oreksijenik sinyal iletimini baskılayarak anoreksijenik sinyal iletiminde aktive ederek fazla kilo alımına engel olmaktadır¹¹. Leptin fizyolojik olarak, sempatik aktiviteyi artırır ve insülin direncini azaltır⁷. Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye de sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir¹². Genel fizyolojik sistemler üzerine etkisine ilaveten pankreas β hücreleri tarafından üretilen insülin salınımının önlenmesinden glukoz taşınmasının uyarılmasına ve platelet agregasyonuna kadar birçok metabolik süreç üzerinde etki gösterdiği bildirilmiştir. Leptin eksikliği veya insülin direnci durumları insanlarda şişmanlık, diyabet ve kısırlıkla sonuçlanmaktadır¹³.

Adiponektin

Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan ve son yıllarda üzerinde en çok çalışılan adipositokinlerden birisidir. 248 aminoasit içeren, 30 kDa büyüklüğünde olan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan bir adipokindir¹⁴. Plazmada 5-30 μ g/ml kadar bulunan adiponektin enerji dengesi, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen ve insülinin etkisi ile salgılanan bir hormondur¹⁵. Plazma adiponektin seviyesi; vücut kitle indeksi, plazma trigliserit seviyesi, açlık insülin konsantrasyonu, leptin seviyesi ve visseral yağ dokusu miktarı ile negatif yönde bir ilişki gösterirken, plazma HDL ve glukoz seviyesi ile pozitif yönde ilişkilidir¹⁶. Tip II diyabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, şişmanlık ve koroner arter hastalıklarında adiponektin düzeyi normalden daha düşük saptanmıştır^{8,17}. Adiponektin seviyesinin şişmanlarda düşük olmasının nedeni olarak artmış TNF- α düzeyleri ve insülin direnci gösterilmekle birlikte adiponektin seviyesinin kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta arttığı bildirilmiştir¹⁸. Adiponektin düzeyini etkileyen diğer faktörler arasında testosteron, östrojen, açlık plazma insülin düzeyi ve diyet ile ilgili faktörler bulunmaktadır. Adiponektin enerji dengesi ile ilgili

fizyolojik işlevlerini insülin duyarlılığını artırarak kas ve karaciğer dokusu üzerinden yaptığı gösterilmiştir. Karaciğerde glukoneogenetik enzimleri ve glukoz üretim hızını baskılar ancak glukoz alım hızı ve glikoliz ya da glikojen sentezi üzerine etki göstermez¹⁹. Bu durum adipositlerden salınan TNF- α ve rezistin gibi peptitlerin aksine, adiponektinin insülin direnci, dislipidemi, Tip II diyabet ve ateroskleroz gibi metabolik hastalıklardan koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir²⁰. Yapılan çalışmalarda, hepatomegali, karaciğer yağlanması, normal olmayan AST değerleri ve alkole bağlı olmayan fare karaciğer yağlanmasıyla yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Şimdiye kadar belirlenen diğer en önemli işlevleri ise antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerdir²¹.

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

TNF- α , ilk defa makrofajlardan salgılandığı tespit edilmiş ancak daha sonra yağ dokusundan da salındığı saptanan 26 kDa ağırlığında çok yönlü bir sitokindir²². Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur ve etkisini reseptörleri aracılığıyla gösterir²³. TNF- α 'nın yanı sıra reseptörleri de yağ dokuda eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır²³. TNF- α vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptine benzer şekilde adipostat olarak rol oynar ve insülin sinyal mekanizmasını etkileyerek çeşitli dokularda insülin direncine yol açar²⁴. Bundan dolayı TNF- α artmış visseral şişmanlıkla ilişkili tip 2 diyabet ve insülin direncinin olası mediatörü olarak düşünülmüştür. Artan vücut kitle indeksi ve yağ doku miktarı ile TNF- α mRNA ekspresyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, aksine kilo kaybı ve yağ dokunun azalması ile TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir²⁵. TNF- α , lipolizi uyatarak yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler, ayrıca adiponektin ve insülin salınımını azaltırken leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır²⁶.

Rezistin

Rezistin, yağ doku tarafından salınan, 12 kDa ağırlığında, 108 aminoasitten oluşan, sisteinden zengin bir proteindir²⁷. Rezistin, diyabet ve insülin direnci üzerine etkileri bulunan tiazolidinedion sınıfı ilaçların araştırılması esnasında keşfedilmiştir⁷. Rezistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır²⁷. Rezistin, şişmanlık ve metabolik sendrom ile bağlantılı polipeptid yapılı bir hormondur. Rezistin vücut yağ kitlesini düzenleyici etkisinin olduğu ve plazma düzeyinin şişmanlık ve insülin direnci gelişiminde yükseldiği görülmektedir²⁸. Bu etkisini insülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozarak, karaciğer glukoz üretimini artırır ve glukoz toleransında bozulmaya neden olarak insülin direnci gelişmesine yol açar. Rezistin akut olarak uygulandığı çalışmada glukoz toleransının ve

insülinin etkisinin bozulduğu bildirilmiştir²⁹. Rezistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yapmaktadır. Vücutta yağ dokusunda artış olmasına paralel rezistin düzeyinde artış olur. Şişmanlıkta özellikle santral şişmanlık serum rezistin düzeyinde artışa yol açan en önemli unsurdur³⁰. Kadınlardaki düzeyi erkekler göre daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda serum rezistin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur²⁸. TNF- α 'nın ise rezistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir³¹. Rezistin, monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir¹⁵. Dolaşımdaki rezistin seviyesinin şişmanlık ve metabolik sendromda arttığı, antidiyabetik ilaç kullanımı ile azaldığı ayrıca antirezistin antikorları ile insülin direncinin düzeldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir²⁷.

Visfatin

Visfatin 491 aminoasitten oluşan, 52 kDa ağırlığında, protein yapısında yeni bir adipokindir³². Son yıllarda yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusunda bol miktarda eksprese edildiği anlaşılmıştır³⁴. Yağ dokusundaki artış dışında, hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi gibi faktörler visfatin düzeyini artırırken, insülin ve somatostatin ise visfatin düzeyini azaltır³⁴. Visfatin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas beta hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin salınımını etkileyerek önemli rol oynar³⁴. Visfatin bu etkisini insülin reseptörlerine bağlanıp hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokularda glukoz kullanımını artırarak hipoglisemiye neden olarak gösterir³⁵.

Visfatin düzeyide diğer birçok adipokinde olduğu gibi şişmanlıkla artarken kilolu kişilerde insülin direnci gelişimiyle ilgili önemli bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Plazma visfatin düzeyleri açlık veya beslenme durumundan anlamlı düzeyde etkilenmez. Adiposit farklılaşmasını, visseral, mezenterik ve subkutan yağ depolarında trigliserit birikimi, glukozdan trigliserit sentezini hızlandırır ve böylelikle adipogenezisi uyarıcı etki gösterir. Sonuç olarak visfatinin glukoz ve lipid homeostazı üzerinde insülin benzeri etkileri ile diyabet hastalarının potansiyel tedavisinde çok faydalıdır³⁶. İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri şişmanlık, visseral yağ kitlesi, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun varlığıyla ilişkilendirilmektedir.

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, yağ doku tarafından salgılanan ve 26 kDa ağırlığında olan proinflamatuvar sitokinlerdendir³⁷. Visseral yağ dokusundaki yoğunluğu, subkutan yağ dokusundaki yoğunluğundan fazladır. Yağ dokusunda üretimi ve dolaşımdaki miktarı şişmanlık, bozulmuş

glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif bir ilişki gösterirken, kilo kaybı ile arasında negatif bir ilişki görülür³⁸. IL-6 karaciğerde hepatik trigliserit oluşumunu ve salınımını artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur¹⁵. IL-6 artmış plazma yağ asidi ve yağ oksidasyonu ile yağ dokusu lipoprotein lipaz faaliyetinin azalmasına yol açarak enerji depolanmasını azaltır³⁹. IL-6 glukojen sentezi baskılayarak ve glukojen fosforilaz aktivitesini uyararak karaciğer glukoz üretiminde artışa sebep olur ve ayrıca akut faz proteini olan C-reaktif protein üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır⁴⁰. Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gibi karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerinin üretimini de artırdığı gösterilmiştir⁴¹. IL-6 reseptörlerinin hipotalamusta da bulunduğu, hipotalamo-hipofizer aksın faaliyetini artırdığı ve CRH, ACTH ile kortizolün salınımını uyararak artırdığı ayrıca adipogenez baskılayıp adiponektin salgılanmasını da azalttığı gösterilmiştir¹⁵.

Apelin

İlk olarak sığır mide öz suyundan elde edilen ve 77 aminoasitten oluşan bir pro-peptid olan apelinin daha sonraki dönemlerde santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir⁴². Yapılan son çalışmalarda ise apelinin yağ dokusunun yeni bir üyesi olduğu ve apelin mRNA ve proteininin deney hayvanları ve insanların subkutan yağ dokularındaki yağ hücrelerinde ve vasküler stromal parçalarında tespit edildiği gösterilmiştir³⁵. Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetli bir şekilde baskılanmakta ve tekrar beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Apelinin yağ dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- α tarafından uyarıldığı belirtilmiştir⁴². Buna göre, plazma apelin seviyeleri şişmanlıkta, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır⁴³. Apelinin diğer bir rolü de insülin salınımı ve şişmanlıkla bağlantılı mekanizmalarda gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmada akut apelin enjeksiyonu sonrası iskelet kasında glukoz kullanımının arttığı ve plazma glukoz seviyesi güçlü bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Apelin bu yönüyle insülin direncinin yönetiminde ümit veren bir araştırma konusu olmaktadır⁴⁴. Apelinin yağ doku hormonu olarak muhtemel rollerinden biri de gıda alımını düzenlemesi olabilir. Tok sıçanlarda apelinin intraserebro-ventriküler enjeksiyonu yemek alımına etki etmezken, aç hayvanlarda ise doza bağımlı olarak yemek alımı artmaktadır⁴⁵. Bu da apelinin santral olarak anoretik etki gösterdiğini düşündürmektedir. Apelin yağ hücreleri arasında benzersiz özellikleri olan, şişmanlıkta devreye giren ve yararlı özellikler

gösteren yeni bir adipositokindir⁴⁶. Şişman hastalarda hem plazma apelin hem de insülin seviyeleri oldukça yüksektir ve apelinin insülinle düzenlenmesi apelinin kan konsantrasyonlarını etkileyebilir.

Adipsin

Adipsin adipositlerden salgılanan 24 kDa moleküler ağırlığında, serin aminoasiti içeren bir adipokindir⁴⁷. Yağ hücresi başına düşen adipsin salgılanma hızı sabittir ve yağ hücre hacminin büyüklüğü arttıkça adipsin seviyesinde bir değişiklik görülmez. Adipsin başlıca yağ dokusu metabolizmasında işlev görür. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar²². Adipsin, yağ doku, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla pozitif bir ilişki gösterir. Şişmanlarda plazmada yüksek düzeylerde tespit edilmiştir⁴⁸. Kilo kaybı ve uzamış açlıkta ise plazma düzeylerinde düşme olur⁴⁹. Anoreksia nervosa hastalarda adipsin düzeyi düşüktür ancak besin alımına başlanmasıyla tekrar yükselmektedir. Sempatometik ajanlar, insülin ve glukokortikoidler dolaşımdaki adipsin seviyesi artırılabilir⁵⁰.

Asilasyon Stimüle edici Protein (ASP)

ASP, 14 kDa moleküler ağırlığında, 76 aminoasit içeren bir proteindir⁵¹. Adipsin yağ hücrelerinde sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASP'ye çevrilir⁵². Adipsin, ASP sentezi için gereklidir. İnsülin ve retinoik asit yağ dokusunda ASP üretimini artırmaktadır. ASP lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açar ve lipogenez için uyarıcı bir unsurdur. ASP, glukoz taşıyıcılarının hücre membranlarından (yağ ve kas hücreleri) geçişini sağlar ve yağ asidi ve trigliserid sentezinde kullanılan gliserol-3-fosfat sentezi için gerekli olan glukozu sağlar⁵³. Böylece lipolizi azaltıp adipositlerden non-esterifiye yağ asitlerinin salınımını azaltır⁵⁴. ASP eksikliği, dolaşımdaki yağ asitlerinin ve trigliserit sentezinin artmasına neden olurken trigliseridlerin depolanmasında ve yağ dokusu kitlesinde azalma görülür. ASP, vücutta yağ hücre büyüklüğünü düzenler ve ayrıca glukoz taşıyıcılarının yağ hücrelerine glukoz girişini artırırken pankreas beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artışa neden olur⁵¹. Dolaşımdaki ASP düzeyleriyle plazma insülin, glukohemoglobin, trigliserid, non-esterifiye yağ asitleri ve apoB arasında pozitif bir ilişki görülürken, glukoz harcama hızıyla ise negatif bir ilişki bulunmaktadır⁵⁵.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Karaciğer ve yağ dokusunda sentez edilen PAI-1 ekspresyonu ve salgısını visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazladır⁵⁶. PAI-1 serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir⁵⁷. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral yağ hücre miktarına bağlı

olarak artar⁵⁸. Şişmanlarda, yağ dokusunun artması ile birlikte PAI-1 salınımı artar⁴⁸. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi TGF- β tarafından bloklanır⁵⁷. PAI-1 düzeyleri şişmanlıkta ve insülin direncinde artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif bir ilişki gösterir. Bu yönüyle tip II diyabet ve kalp damar hastalığı gelişmesi olasılığını taşır¹⁵. Vasküler ve trombojenik kontrolü sağlamada rol alan PAI-1, plazminojenin aktivasyonunu baskılayarak endojen fibrinolitik sistemi düzenler⁷. PAI-1 seviyeleri koroner arter hastalarında ve miyokardiyal infarktüste artmaktadır⁵⁹. Serum PAI-1 düzeyleri diyet, kilo kaybı ve metformin tedavisi ile düşer⁷.

Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi Proteinleri (RAS)

Anjiyotensinojen büyük oranda karaciğerde sentez edilmekle birlikte RAS'a ait birçok protein yağ dokusunda üretilmektedir⁶⁰. RAS, yağ dokusu farklılaşması ve lipid depolanması üzerinde parakrin ve otokrin yollarla yağ hücre büyüklüğünü ve enerji depolanmasını düzenlemektedir⁶¹. Yağ dokusunda anjiyotensinojen ekspresyonu açlıkta azalırken besin alınmasıyla artar⁶². Anjiyotensin II yağ asiti sentez ve gliserol-3 fosfat dehidrojenaz enzim faaliyetlerini uyularak yağ hücrelerinin trigliserit içeriğini artırırken, lipolizi baskılar, lipogenezi uyarır, insülin bağımlı glukoz alımını azaltır ve karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi artırır⁶⁰. Dolaşımdaki anjiyotensinojen seviyeleri şişmanlıkta artış gösterir ve bu yükselme yağ dokusu miktarındaki artışı gösterir⁶³. Şişmanlardaki hipertansiyonun sebebi olarak anjiyotensinojen sekresyonunun artmasının olduğu düşünülür⁶⁴. Anjiyotensin II yalnız kan basıncını artırmanın yanı sıra güçlü mitojenik etkisi ile damar düz kasında çoğalmaya sebep olarak ateroskleroz gelişimine katkı yapmaktadır. Yağ dokusunda anjiyotensinojen üretiminin fazla olduğu transgenik sıçanlarda kan basıncının ve yağ dokusu miktarının arttığı gösterilmiştir. Şişman bireylerde hipertansiyon sıklığındaki artmanın da nedeninin artmış RAS proteinlerinin üretimi olduğu söylenebilir.

Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)

FIAF, yağ hücrelerinden sentezlenen bir proteindir ve açlıkta yükselir⁶⁵. FIAF sentezi adından da anlaşıldığı üzere açlığa cevap olarak artar ve fibrinojen, anjiyopoetin benzeri protein ailesine dahildir⁶⁶. FIAF kodlayan gen ekspresyonu kahverengi yağ dokusunda da meydana gelmesine rağmen güçlü bir şekilde beyaz yağ dokusunda eksprese edilir. Bu protein plazmada bulunur ve açlıkta konsantrasyonu artar ancak yüksek yağlı yemekten sonra seviyeleri düşer. FIAF'ın endokrin bir rol oynayarak karşılıklı olarak leptini etkileyen bir sinyal molekülü olabileceği öne sürülmektedir⁶⁷.

Metaloionin (MT)

Düşük molekül ağırlıklı, strese cevap olarak ve metal bağlayıcı bir protein olan MT, başlıca karaciğer ve böbrek olmak üzere birçok doku tarafından sentez edildiği uzun süredir bilinmektedir⁶⁸. İşlevinin yağ asitlerini oksidasyondan korumak olduğu ve bu dokular arasından kahverengi yağ dokusundan eksprese edilen MT geninin önemli antioksidan etkilerinin olduğu düşünülmektedir^{69,70}. En son yapılan çalışmalarda MT-1 ve MT-2 genlerinin beyaz yağ dokusunda da eksprese edildiği gösterilmiştir⁷¹. MT genleri yağ dokuda kendilerini eksprese ederler.

KAYNAKLAR

1. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741-51.
2. Günöz H. Şişmanlık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors, *Pediatric 3.Baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:221-226.
3. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-9.
5. Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr* 1998;133(1):41-5.
6. Canello R, Tounian A, Poitou Ch, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30:215-27.
7. Ahabab S, Yenigün M. Yağ dokusu hormonları; Genel bir bakış. *Haseki Tıp Bülteni* 2011;49:96-8.
8. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-29.
9. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-28.
10. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407-33.
11. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002;60:20-9.
12. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, Dieguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999;140:5149-53.
13. Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:259-67.
14. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR. Serum adiponektin in young adults: interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-98.
15. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56(3):179-88.
16. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponektin. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2001;86:3815-9.
17. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(28):10434-39.
 18. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):213-21.
 19. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002;34(9):469-74.
 20. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-78.
 21. Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61.
 22. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:827-47.
 23. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82.
 24. Waterston A, Bower M. TNF and cancer: good or bad? *Cancer Therapy* 2004;2:131-48.
 25. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 2000;22(6):595-06.
 26. Goldstein BJ. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
 27. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
 28. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18-23.
 29. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science* 2006;26:409-20.
 30. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46-7.
 31. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002;51:1737-44.
 32. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
 33. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008;15:1851-62.
 34. Revollo J, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metabolism* 2007;6: 363-75.
 35. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique beneficial adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12:112-9.
 36. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
 37. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
 38. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
 39. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32(4):211-7.
 40. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
 41. Piconi L, Quagliario L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004;2:1453-9.
 42. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198-211.
 43. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxidizedependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99: 87-92.
 44. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008;8:437-45.
 45. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002;327:193-7.
 46. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:190-4.
 47. Samdal F, Mollnes TE, Amland PF, Truedsson L. Modest release of adipisin/factor D by liposuction when using the superwet or tumescent technique. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:1591-4.
 48. Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007;62:285-92.
 49. Cianflone K, Maslowska M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995;25:817-25.
 50. Sniderman AD, Cianflone KM, Eckel RH. Levels of acylation stimulating protein in obese women before and after moderate weight loss. *Int J Obes* 1991;15:333-6.
 51. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: For better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30:13-9.
 52. Rato Q, Cianflone K, Sniderman A. Adipsin system--acylation-stimulation protein (ASP) and hyperapo-B. *Rev Port Cardiol* 1996;15:433-8.
 53. Germinario R, Sniderman AD, Manuel S, Lefebvre SP, Baldo A, Cianflone K. Coordinate regulation of

- triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein. *Metabolism* 1993;42:574-80.
54. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilsell K, Sniderman A, Arner P. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylationstimulating protein and insulin. *J Biol Chem* 1999;274:18243-51.
 55. Koistinen HA, Vidal H, Karonen SL, Dusserre E, Vallier P, Koivisto VA, Ebeling P. Plasma acylation stimulating protein concentration and subcutaneous adipose tissue C3 mRNA expression in nondiabetic and type 2 diabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1034-9.
 56. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
 57. Altaş S, Gürsu MF, Bulmuş FG. Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2011;6:17.
 58. He G, Pedersen SB, Bruun JM, Lihn AS, Jensen PF, Richelsen B. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects. *Horm Metab Res* 2003;35:178-82.
 59. Alessi MC, Juhan-Vague I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:673-8.
 60. Harte A, McTernan PG, Rajkumar C, Leah A, Barnett A, Smith S, Kumar S. Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005;111:1954-61.
 61. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:807-25.
 62. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138:1512-9.
 63. Safonova I, Aubert J, Negrel R, Ailhaud G. Regulation by fatty acids of angiotensinogen gene expression in preadipose cells. *Biochem J* 1997;322: 235-39.
 64. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1270-7.
 65. Mandard S, Zandbergen F, Tan NS, Escher P, Patsouris D, Koenig W, Kleemann R, Bakker A, Veenman F, Wahli W, Müller M, Kersten S. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem* 2004;279:34411-20.
 66. Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B & Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000;275:28488-93.
 67. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):197-208.
 68. Bremner I, Beattie JH. Metallothionein and the trace minerals. *Annu Rev Nutr* 1990;10:63-83.
 69. Taylor DM, Minotti S, Agar JN, Durham HD. Overexpression of metallothionein protects cultured motor neurons against oxidative stress, but not mutant Cu/Zn-superoxide dismutase toxicity. *Neurotoxicology* 2004;25:779-92.
 70. Beattie JH, Wood AM, Trayhurn P, Jasani J, Vincent A, McCormack G, West AK. Metallothionein is expressed in adipocytes of brown fat and is induced by catecholamines and zinc. *Am J Physiol* 2000;278:1082-9.
 71. Trayhurn P, Duncan JS, Wood AM, Beattie JH. Metallothionein gene expression and secretion by white adipose tissue. *Am J Physiol* 2000;279:2329-35.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Gökhan CESUR
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, AYDIN, TÜRKİYE

E-Posta : gokhancesur@hotmail.com

Geliş Tarihi : 06.04.2012

Kabul Tarihi : 16.05.2012