

Derleme

Taurin Amino Asidinin Obezite ve Yağ Doku Üzerindeki Etkileri

Yücel Büyükdere ¹, Aslı Akyol Mutlu ²

Gönderim Tarihi: 09 Ağustos, 2019

Kabul Tarihi: 23 Mart, 2020

Basım Tarihi: 30 Nisan, 2020

Öz

Obezite, sıklığı gittikçe artan ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan metabolik bir rahatsızlıktır. Vücutta sağlığı bozabilecek düzeyde yağ birikimi obezitede gözlenen temel sorundur. Yağ miktarındaki artışın yanı sıra yağ dokudan salgılanan sinyal molekülleri ve adipokin salınımında değişiklikler, enerji metabolizmasının regülasyonunda bozulmalar, lipid ve glikoz homeostazisi bozuklukları da obezitede gözlenmektedir. Kükürtlü bir amino asit olan taurinin obezite üzerindeki etkileri son yıllarda tartışma konusu olmuştur. Taurinin; obezite durumunda ortaya çıkan bu metabolik bozukluklar üzerindeki olumlu etkileri, sitolojik, histolojik ve biyokimyasal düzeyde yapılan çalışmalarla farklı mekanizmalar üzerinden gösterilmiştir. Ancak; son zamanlarda obezite tedavisinde araştırılan beyaz yağ doku kahverengileşmesi üzerinde taurinin etkinliği ise belirsizliğini korumakta olup bu konuda kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede, taurinin obezite ve yağ doku üzerinde hangi mekanizmalarla etki ettiği ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: obezite, taurin, yağ doku, mekanizma.

¹**Yücel Büyükdere (Sorumlu Yazar).** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Giriş Kat, Sıhhiye, Ankara. Telefon no: +90 3123051094-148. e-posta: yucelbuyukdere@hacettepe.edu.tr.

²**Aslı Akyol Mutlu.** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 1. Kat, Sıhhiye, Ankara. Telefon no: +90 3123051094-120. e-posta: asli.akyol@hacettepe.edu.tr.

Review

Effects of Taurine Amino Acid on Obesity and Adipose Tissue

Yücel Büyükdere ¹, Aslı Akyol Mutlu ²

Submission Date: 9th of August, 2019

Acceptance Date: 23rd of March, 2020

Pub.Date: 30th of April, 2020

Abstract

Obesity is a metabolic disorder with increasing prevalence and serious health problems. Fat accumulation in the body that can disrupt health is the main problem observed in obesity. In addition to increase in the amount of fat, signal molecules secreted from adipose tissue and changes in adipokine release, disturbances in regulation of energy metabolism and lipid and glucose homeostasis disorders are also observed in obesity. The effects of taurine, a sulfuric amino acid, on obesity have been controversial in recent years. The positive effects of taurine on these metabolic disorders in the case of obesity have been demonstrated by different mechanisms by studies on cytological, histological and biochemical levels. However, the efficiency of taurine on white adipose tissue browning, which has recently been investigated in the treatment of obesity, remains unclear, and extensive studies are needed to be made on this topic. In this review, the mechanisms by which taurine acts on obesity and adipose tissue are discussed.

Keywords: *obesity, taurine, adipose tissue, mechanism.*

¹**Yücel Büyükdere (Corresponding Author).** Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Sıhhiye, Ankara. Phone number: +90 3123051094-148. e-mail: yucelbuyukdere@hacettepe.edu.tr.

²**Aslı Akyol Mutlu.** Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Sıhhiye, Ankara. Phone number: +90 3123051094-120. e-mail: asli.akyol@hacettepe.edu.tr.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite; vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2018). Ciddi sosyal ve psikolojik yönleri olan, neredeyse tüm yaş gruplarını ve sosyo-ekonomik düzeyleri etkileyen, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sorun oluşturan kompleks bir hastalıktır (WHO, 2017). Basit karbonhidrat ve doymuş yağlardan zengin, yoğun miktarda enerji içeren; karbonhidrat, yağ ve protein içeriği ve miktarı oldukça çeşitlilik gösteren Batı tarzı diyet tüketiminin dünyada yayılmasının bir sonucu olarak obezite görülme oranı 1975'den 2016'ya kadar neredeyse üç katına çıkmıştır (Varlamov, 2017; WHO, 2018). İnsanlarda obezite; beden kütle indeksi (BKİ), vücut yağ bileşimi, vücut yağ dağılımı ile bel çevresi ve bel/kalça oranına dayanan yöntemlerle değerlendirilmektedir (Thibault, 2013). Obezitenin, makrofaj infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi ile karakterize edilen kronik bir inflamatuvar durum olduğu iyi bilinmektedir (Murakami, 2017). Bu durumlar insülin direncinin ve obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminde rol oynar (Murakami, 2015).

Obezite temelli hastalıkların patogeneğinde ağırlık artışıyla oluşan fiziksel sorunlar ile hatalı beslenme alışkanlıklarının oluşturduğu metabolik sorunların yanı sıra bir endokrin doku olarak yağ doku (adipoz doku) da rol almaktadır. İki yüz altmıştan fazla farklı protein ve peptid salgılayan adipoz doku, önemli bir endokrin organ olarak da anılmaktadır (Gürbüz, Yetiş ve Çelikcan, 2016). Adipoz doku sadece trigliserit (TG) depolanması ile değil besinle ilgili nöronal ve hormonal sinyallere yanıt oluşturarak; ayrıca beslenme, termogenez, bağışıklık sistemi ve nöroendokrin fonksiyonları kontrol eden leptin, adiponektin, rezistin, omentin, retinol bağlayıcı protein-4, fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21), visfatin, apelin, adipisin gibi adipokinlerin salgılanmasını sağlayarak enerji homeostazında önemli bir rol oynamakta olan son derece aktif bir dokudur (Cesur ve Gökçimen, 2012; Gürbüz ve diğ., 2016). Enerji dengesi sıkı bir şekilde düzenlenmesine rağmen; aşırı yeme davranışı ve hareketsiz yaşam tarzı adipoz doku ve diğer periferik dokularda aşırı lipid birikimini tetiklemektedir (Murakami, 2017).

Taurin (2-aminoetan sülfonik asit), bir karboksilik asit grubunun yerine geçmiş bir sülfonik asit grubuna sahip olarak diğer amino asitlerden farklılık gösteren kükürtlü bir amino asittir. Memelilerin beyin, kalp, karaciğer, nötrofil, retina ve böbreklerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Sattari ve Mashayekhi, 2015). Memelilerde en çok bulunan (vücutta %0,1 oranında; hücre içi 20-50 milimolar düzeyinde) serbest amino asitlerden biridir. Diğer hücre içi amino asitler ise mikromolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Endojen olarak metionin ve sistein amino asitlerinden sistein dioksijenaz (CDO) ve sistein sülfonat

dekarboksilaz (CSD) enzimleri aracılığıyla sentezlenebilmesinin yanı sıra, özellikle balık ve kabuklu deniz ürünleri aracılığıyla diyetle de alınabilmektedir. Endojen sentez sırasında oluşan moleküllerden hipotaurinin taurine oksidasyonunun enzimatik reaksiyon olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Taurin, hücre homeostazisinin temel bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (Murakami, 2015, 2017; Wen ve diğ., 2018). Taurinin safra asidi konjugasyonundaki işlevi iyi bilinmekte olup; bunun yanı sıra son zamanlarda osmotik regülasyon, antioksidan aktivite, glikoz ve lipid metabolizmasının modülasyonu, antiinflamasyon, kalsiyum iyonu (Ca²⁺) modülasyonu, hücre membranı stabilizasyonu ve nöromodülasyon gibi etkilerinin de bulunduğu ortaya çıkmıştır (Murakami, 2015, 2017). Taurin, hücre düzeyinde bir anti-obezite ajanı olarak görev yapabilmektedir. Taurin, lipid birikiminde hücre yolakları modüle ederek ve mobilitayı uyararak yağ birikimini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Sattari ve Mashayekhi, 2015). Sadece taurin değil, aynı zamanda taurin ile konjuge olmuş safra asitleri ve vücutta taurinin dönüşümü ile oluşan taurin kloraminlerinin (Tau-Cl) de obezitenin ilerlemesini etkileyebildiği belirtilmektedir (Murakami, 2015). Her ne kadar taurinin anti-obezite etkisinden sorumlu olan mekanizmalar açıklanmaya devam etse de taurinin lipid metabolizması, enerji harcaması, oksidatif stres ve inflamasyonun baskılanması gibi birden çok etki mekanizmasına sahip olduğu bildirilmiştir (Murakami, 2015, 2017). Bu derlemenin amacı; bir amino asit olan taurinin obezite ve yağ doku üzerindeki etkilerini incelemektir.

Taurinin Obezite Üzerindeki Etkileri

Taurinin, obezite ile ilişkisinde lipid ve glikoz metabolizmasını düzenlediği, enerji harcamasını arttırdığı, inflamasyonu baskıladığı ve iştahı inhibe ettiği bildirilmiştir. Diyetle düzenli taurin alımının, obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalık riskini azalttığı öne sürülmüştür. Günlük diyetinde daha fazla oranda balık tüketenlerin; kırmızı et tüketimi çok olanlardan veya vejetaryenlerden daha yüksek vücut taurin seviyelerine sahip olması beklenmektedir (Murakami, 2017). Taurin desteğinin, plazma taurin seviyesini artırdığı, inflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin plazma seviyelerini azalttığı ve insanlarda plazma adiponektin seviyesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu da taurinin, adipozitler tarafından sentezlenen ve salınan; obeziteye karşı işlevleri olan önemli bir amino asit olduğunu göstermektedir (Murakami, 2015). Taurinin metabolik disfonksiyonları inhibe ettiği moleküler mekanizmayı daha fazla açıklığa kavuşturmanın önemli olduğu belirtilmiştir (Kim ve diğ., 2019).

Taurinin vücut ağırlığını azaltmada bir destek olarak kullanımı ve etkileri yüksek yağlı diyetle (HF) obezite oluşturulan hayvanlarda gösterilmiştir (Cao, Jin, Li, Zhou ve Yang, 2016).

Yapılan bir çalışmada; 6 hafta süresince kontrol diyeti veya proteinden kısıtlı diyet tükettikten sonra 8 hafta süresince HF ile beslenen süttan kesilmiş C57BL/6 ırkı farelerin yarısının içme sularına %5 oranında taurin desteği yapılmıştır. Müdahale sonrasında taurin desteğinin hipotalamik insülin etkisini artırarak aşırı yeme davranışını, glikoz intoleransını ve obeziteyi önlediği gösterilmiştir (Camargo ve diğ., 2013). Kontrol diyeti, HF veya HF + taurin (%3 w/v) ile 8 hafta boyunca beslenen 5 haftalık Sprague-Dawley ırkı sıçanlar arasında serum adiponektin düzeyleri HF ile obezite oluşturulmuş taurinli su tüketen grupta HF grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Serum taurin düzeyleri serum total kolesterol (TC) düzeyi ile negatif; serum adiponektin düzeyiyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Diyete taurin eklenmesinin obezite üzerindeki olumlu etkileri bu mekanizmalarla gösterilmiştir (You, Zhao, Kim ve Chang, 2013). Başka bir çalışmada 14 hafta boyunca %5 taurin desteğinin %60 yağ içeren HF ile obezite oluşturulan C57BL/6J farelerinde vücut ağırlık kazanımını, beyaz yağ doku (BYD) ağırlığını, makrofajlar tarafından adipoz doku infiltrasyonunu anlamlı derecede azalttığı; inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve hiperglisemi gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (Lin ve diğ., 2013). Adipoz dokudaki makrofaj miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Visseral yağ dokudaki (VYD) makrofaj miktarı, derialtı yağ dokudakinden (DYD) fazladır. Ayrıca DYD ve VYD, adipokin sentezleme yetenekleri açısından farklılık göstermektedir (Berköz ve Yalın, 2008). Erkek Wistar sıçanlarının diyetlerine 14 gün boyunca %5 oranında taurin eklenmesinin; hepatik kolesterol esteri sentezini anlamlı derecede azaltıp yağ asit oksidasyonunu anlamlı derecede artırdığı göstermiştir (Fukuda, Yoshitama, Sugita, Fujita ve Murakami, 2011).

Taurinin obezite üzerindeki etkilerini inceleyen insanlar üzerinde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. 16'sı obez 20-45 yaş arası 24 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta süresince 3 gram/gün (g/gün) taurin desteğinin plasebo grubuna kıyasla plazma taurin düzeylerini %97 oranında, plazma adiponektin düzeylerini %12 oranında artırdığı; inflamatuvar belirteç olan yüksek duyarlıklı C reaktif protein (CRP) düzeylerini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir. Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Rosa, Freitas, Deminice, Jordão ve Marchini, 2014). Yaş ortalaması 20,3 olan 30 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir araştırmada 7 hafta süresince 3g/gün oral taurin desteğinin bireylerin vücut ağırlığını ve plazma TG düzeylerini taurin eklenmeyen gruba kıyasla anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2004). 2015 yılında yayımlanan bir araştırmada taurin içeriği yüksek olan çok sayıda deniz ürünü tüketiminin; 24 saatlik idrar taurin/kreatinin oranına göre azalmış obezite, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalık gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sagara ve diğ., 2015). Yapılan çalışmalara bakıldığında taurinin

etkinliğinin müdahale dozuna veya süresine ve insanlarda seçilen hasta modeline bağlı olabildiği bildirilmiştir (Murakami, 2017).

Yağ Doku ve Taurinin Yağ Doku Üzerindeki Etkileri

Kahverengi ve beyaz yağ doku

Endokrin bir organ olarak adipoz doku regülasyonunun bozulmasının pozitif enerji dengesinin oluşmasında birincil etmen olduğu öne sürülmüştür (Hall, 2017). Kemirgenler insan obezite çalışmalarında en çok kullanılan klinik öncesi model olmasına rağmen kemirgenlerin adipoz doku depoları insanlardan oldukça farklıdır. Bu depolardaki adipozitler metabolik çeşitlilik göstermekte ve doğası gereği türler arasında değişmektedir. İnsan ve kemirgenlerde adipoz dokuda artışla ilişkili yapısal ve hormonal faktörler çoğunlukla benzerdir (Chusyd, Wang, Huffman ve Nagy, 2016). Adipoz doku; geleneksel olarak kahverengi yağ doku (KYD) ve BYD olarak sınıflandırılrsa da son yıllarda bej yağ dokunun da varlığı tanımlanmıştır (Marroquín ve Willoughby, 2015). Temel fonksiyonu fazla tüketilen enerjinin TG olarak depolanması olan BYD; vücut ağırlığının %10-20'sini oluşturmakta olup vücutta en çok bulunan adipozit türü beyaz adipozitlerdir (Berköz ve Yalın, 2008; Marroquín ve Willoughby, 2015; Sanchez-Gurmaches, Hung ve Guertin, 2016). Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusundaki aşırı artıştır. BYD obezite ile birlikte artış göstermektedir (Berköz ve Yalın, 2008).

Yakın geçmişe kadar yetişkinlerde metabolik aktif KYD bulunmadığı, KYD'nin kemirgenlerde ve yeni doğanlarda bulunduğu; doğumdan sonraki birkaç yıl içerisinde bu dokunun hızla kaybolduğu, yetişkinlerde sadece bu dokudan kalan kalıntı miktarı kadar KYD bulunduğu kabul edilmekteydi. Son çalışmalarda yetişkinlerde de metabolik aktif KYD bulunduğu; ancak bu dokunun kemirgenlerden farklı yerleşime sahip olduğu gösterilmiştir (Cypess ve diğ., 2009; Nedergaard, Bengtsson ve Cannon, 2007; Sanchez-Gurmaches ve diğ., 2016). KYD'nin temel görevi enerji harcanmasını ve hücrede depolanan enerjinin adenosin trifosfat (ATP) üretimi olmadan ısı olarak salınımını yani "non shivering" termogenezi sağlamaktır (Berköz ve Yalın, 2008; Sanchez-Gurmaches ve diğ., 2016). Burada sorumlu mekanizmada ısı, mitokondriyel iç membran boyunca proton gradiyentinin yayılması ile üretilmektedir ve bu işlem mitokondriyel *uncoupling protein-1* (ayırıcı protein-1) (UCP-1) bağımlıdır (Trayhurn, 2016). Kahverengi adipozitlerin UCP-1 ekspresyonları yüksektir (Berköz ve Yalın, 2008; Marroquín ve Willoughby, 2015; Sanchez-Gurmaches ve diğ., 2016). KYD'nin karakteristik genleri UCP-1, peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama koaktivatör 1-alfa (PGC-1 α), 16 içeren PR etki alanı proteini (PRDM16), β -3 adrenoreseptör ve deiyodinaz tip II'dir (Reddy, Tan, Barber ve Randeve, 2014).

Bej yağ doku

Son zamanlarda varlığı ortaya çıkan bej yağ doku ayrıca “*brite*” (beyaz hücrelerde kahverengileşme) veya “kahverengi benzeri adipoz doku” olarak bilinmektedir (Marroquín ve Willoughby, 2015; Zafrir, 2013). Yapı olarak BYD’ye benzer ancak bazı uyarılar altında (β -adrenerjik uyarılma, diyet veya soğuğa maruziyet) ısı üretimini ve enerji harcamasını artırma yeteneklerine sahiptir. Bu da işlev olarak KYD’ye benzemesini sağlar. Bej adipozitler, derialtı ve visseral BYD içinde eksprese edilmektedir. Karakteristik genleri; transmembran proteini 26 (TMEM26), t-box protein 1 (TBX1) ve kısa boylu homeobox 2 (SHOX2)’dir (Marroquín ve Willoughby, 2015). Bej adipozitler irisin gibi uyarılara yanıt olarak BYD’nin farklılaşmasıyla veya kahverengi öncü-adipozitlerden oluşturulabilmektedir (Reddy ve diğ., 2014). Irisin gibi bazı moleküller bej adipozitlerin gelişimini etkileyebilmekte olup PGC-1 α , FGF-21 ve PRDM16 gibi bazı moleküller de hem bej hem de kahverengi adipozitlerin gelişimini etkilemektedir (Zafrir, 2013). BYD’ye KYD benzer özellik kazandıran mekanizmalar yani “BYD’nin kahverengileşmesi” diyet kaynaklı obezitenin önlenmesi ve insülin duyarlılığında artış gibi olumlu etkilere yol açabilmektedir. Kemirgenlerde BYD’nin kahverengileştirilmesinin; irisin ve FGF-21 gibi hormonlar ve sitokinler ve ayrıca PRDM16 yoluyla transkripsiyonel modülasyon ile sağlanabileceği belirtilmiştir (Qiang ve diğ., 2012). Bej yağ doku da KYD gibi UCP-1 proteini aracılığıyla mitokondriyal enerjinin ısı olarak salınımını sağlar. Termogenezle ilgili UCP1 ve PGC-1 α gibi genleri eksprese eder (Sudhakar, Silambanan ve Ramakrishnan, 2018). Bej yağ dokuda UCP-1 ekspresyonu uyarılmamış durumda azdır (Okla, Kim, Koehler ve Chung, 2017).

Taurinin Yağ Doku Üzerindeki Etkileri

Taurin, BYD, karaciğer ve böbrekte aktif olarak sentezlenmektedir (Murakami, 2015, 2017; Wen ve diğ., 2018). Taurin sentezinde yer alan CDO enzimi karaciğer, BYD ve KYD gibi dokularda yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (Wen ve diğ., 2018). Taurinin adipoz doku üzerindeki doğrudan etkisinin, obezite patogenezinde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (Murakami, 2017). BYD’nin taurin sentezleme aktivitesi; adipozitlerin farklılaşma ve hipertrofi sürecinde değişmektedir (Kim ve diğ., 2019). Obez farelerde adipoz doku taurin sentezinin azaldığı, obezitenin kan taurin düzeyinin azalmasına neden olduğu ve bunun daha sonra obeziteyi teşvik ederek bir kısır döngü oluşumuna yol açtığı; diyetle taurin eklenmesinin bu kısır döngüyü bozarak obeziteyi önleyebileceği ileri sürülmektedir (Tsuboyama-Kasaoka ve diğ., 2006).

Yapılan bir çalışmada 5 hafta süresince intraperitoneal olarak günlük vücut ağırlığı kilogramı başına 0,1-0,2 g (0,1-0,2 g/kg v.a/gün) taurin desteğinin sıçanların vücut sıcaklıklarını, KYD ağırlıklarını, yağ dokusundaki PGC-1 α düzeylerini ve KYD PGC-1 α ekspresyonlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırarak enerji metabolizmasını düzenleyip obeziteyi önlediği gösterilmiştir (Cao ve diğ., 2016). Aktif KYD, termogenezin sürdürülebilmesi için FGF-21 gibi adipokinler salgılayarak endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır (Sanchez-Gurmaches ve diğ., 2016). KYD aktivitesinin insanlarda BKİ ile ters ilişkili olduğu, obez bireylerde zayıf bireylere kıyasla daha az bulunduğu ve yaşla birlikte azaldığı belirtilmiştir (Sanchez-Gurmaches ve diğ., 2016; Trayhurn, 2016). Kemirgenlerde de obezite gelişimi ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zafir, 2013).

Bir çalışmada; HF ile obezite oluşturulup 8 hafta süresince içme sularına %5 oranında taurin eklenen erkek C57BL/6J ırkı farelerde vücut ağırlığı, peri-epididimal yağ ve retroperitoneal yağ ağırlığının anlamlı derecede azaldığı; AMP ile aktive edilmiş protein kinazda (AMPK) artışla ilişkilendirilen karaciğer glikoz kontrolünün düzeldiği gösterilmiştir (Batista ve diğ., 2013). Yağdan gelen enerji oranı %45 olan bir HF ile obezite oluşturulmuş ICR türü farelerde içme sularına 28 hafta boyunca %2 oranında taurin eklenmesiyle BYD'de adipogenezle ilgili genler olan peroksizom ploriferatör aktive reseptör alfa (PPAR- α), PPAR-gama (PPAR- γ), CCAAT arttırıcı-bağlayıcı protein alfa (C/EBP- α) ve C/EBP- β 'nin *down-regülasyonu* ve dolayısıyla adipogenezde azalma gözlenmiştir. Ayrıca taurin taşıyıcı ekspresyonu ile adiponektin, leptin, interlökin-6 (IL-6) gibi yağ doku spesifik genlerin benzer şekilde düzenlendiği gösterilmiştir (Kim ve diğ., 2019). Sütten kesilme zamanından 12. aya kadar içme sularına %5 oranında taurin eklenen dişi, genetik olarak leptin eksikliği bulunan obez farelerde (*ob/ob*) taurin desteği, retroperitoneal ve perigonadal BYD ile skapulalar arası KYD ağırlıklarını taurin eklenmeyen gruba kıyasla anlamlı derecede değiştirmese de plazma TG düzeylerini ve insülin salınımını anlamlı derecede düşürmüştür. Taurin eklenmesi ayrıca glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzeltmiştir. Bu durum kısmen iskelet kasında artmış AMPK aktivitesine bağlanmıştır (Borck ve diğ., 2018).

İçme suyuna eklenen %0,35-0,7 oranında taurinin, hamsterlarda %7 oranında tereyağı içeren bir HF'ye bağlı gelişen non-alkolik hepatik steatozu iyileştirdiği, PPAR- α ve UCP-2 gen ekspresyonunu *up-regüle* ederek karaciğerde beta (β)-oksidasyonu ve enerji harcamasını artırdığı bildirilmiştir (Chang ve diğ., 2011). BYD'de eksprese edilen UCP-2 proteini fonksiyonel olarak KYD UCP-1'ine benzerdir. UCP-1'in aksine UCP-2 soğukla uyarılan termogenezde görev almamaktadır. Pankreas β -hücrelerinde ATP üretimini kontrol ederek

insülin salgılanmasını düzenler. Bu hücrelerdeki ekspresyonu da başlıca KYD'de eksprese edilen PGC-1 α aktivitesi ile bağlantılıdır (Donadelli, Dando, Fiorini ve Palmieri, 2014; Erden, Tekin, Kırbağ ve Sandal, 2015; Marroquín ve Willoughby, 2015; Rousset ve diğ., 2004). Diyete eklenen taurinin, HF ile indüklenen obez farelerin BYD'lerinde PGC-1 α , PPAR- α , PPAR- γ ve UCP-2 mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Tsuboyama-Kasaoka ve diğ., 2006). Taurinin, adipoz dokularındaki yağ yakımını; enerji harcamasının güçlü bir düzenleyicisi olan PGC-1 α artışıyla uyardığı ve BYD'de β -oksidasyon ile enerji harcamasını artırarak da anti-obezite etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Murakami, 2015). Taurinin yağ asidi β -oksidasyonunu artırıp yağ dokusu hipertrofini azalttığı da öne sürülmüştür (Haidari, Asadi ve Ahmadi-Angali, 2019).

Taurin-Obezite İlişkisinde Sirtuinlerin ve Yağ Doku Kahverengileşmesinin Rolü

Kafeterya diyeti (CAF); Batı toplumlarında sıklıkla ve yaygınlıkla tüketilen, lezzeti ve enerji yoğunluğu yüksek çeşitli besinlerden oluşan, obezite ve obezite ile ilişkili hastalık pandemisi ile ilişkili olan bir diyettir (Buyukdere, Gulec ve Akyol, 2019; Sampey ve diğ., 2011). CAF ile obezite oluşturulan erkek albino sıçanlarda CAF, sıçanların serum adiponektin ve hepatik sessiz bilgi regülatörü-1 (sirtuin-1/SIRT1) düzeylerini anlamlı derecede düşürmüştür; serum IL-6 ve FGF-21 düzeylerini ise anlamlı derecede yükseltmiştir. 12 hafta süresince oral yoldan distile suda çözdürülmüş 500 mg/kg v.a/gün taurin verilen sıçanların serum IL-6 ve FGF-21 düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü; serum adiponektin ve hepatik SIRT1 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada CAF tüketiminin hepatik SIRT-1'i uyararak FGF-21 ekspresyonunu, üretimini ve karaciğerden salınımını artırdığı; taurinin de SIRT-1 – FGF-21 eksenini engelleyerek ve hepatik SIRT1'i artırıp FGF-21'i azaltarak zararlı etkileri önlediği gösterilmiştir (Abd Elwahab, Ramadan, Schaal ve Tolba, 2017). 2019 yılında yayımlanan güncel bir araştırmada 14 hafta boyunca HF uygulamasıyla obezite oluşturulan C57BL6 ırkı erkek farelerde 5 hafta süresince intraperitoneal olarak 150 mg/kg v.a/gün taurin uygulamasının; farelerin kilo alımlarını, vücut yağ yüzdelerini ve inguinal BYD büyüklüklerini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Taurin uygulamasının ayrıca insülin duyarlılığını anlamlı derecede düzelttiği, enerji harcamasını ve adaptif termogenezi anlamlı derecede artırdığı da bildirilmiştir. Bunların yanı sıra taurin desteğinin, inguinal BYD'de termogenik özelliğe sahip genler olan UCP1 ve PGC-1 α genlerinin ekspresyon düzeylerini anlamlı derecede artırarak inguinal BYD'nin kahverengileşmesini uyardığı da ortaya konmuştur (Guo, Li, Peng, Guo ve Tang, 2019).

Diyetsel faktörler; KYD aktivasyonu ve termogenezin çevresel düzenleyicileri olarak görev yapabilmektedir (Okla ve diğ., 2017). BYD'nin kahverengileşmesinin obezite ve buna bağlı komplikasyonlarla mücadelede güçlü bir strateji olabileceği ve diyetin, soğukla ve β -adrenerjik uyarılma dışında kahverengileşmeyi uyarmada bir rolü olabileceği belirtilmiştir (Garcia-Ruiz ve diğ., 2015). UCP-1, PPAR- α , PPAR- γ , AMPK/PGC-1 α , PRDM16 başta olmak üzere farklı sinyalizasyon yolları aracılığıyla epigenetik modülasyon ve β 3-adrenerjik reseptör aktivasyonu ile kahverengi ve bej adipozit termogenezinin başlatıldığı belirtilmiştir (Okla ve diğ., 2017). Karaciğer kaynaklı FGF-21, iskelet kası kökenli irisin ve sirtuin proteinleri gibi proteinler beyaz adipozitlerin kahverengi benzeri özellikler kazanmasında yani BYD'de kahverengileşmenin uyarılmasında önemli metabolik regülatörlerdir (Lo ve Sun, 2013; Sudhakar ve diğ., 2018; Tapia ve diğ., 2018). Sirtuinler; metabolik homeostazda kilit rol oynayan nikotinamid adenin dinükleotid⁺ bağımlı bir protein deasetilasyon enzimi grubudur. Özellikle SIRT1, genom stabilitesini, transkripsiyonunu ve epigenetik düzenlemeye katkıda bulunan birçok enzim aktivitesini etkiler. Yedi sirtuin geninin tamamı insan ve kemirgen KYD, BYD ve karaciğerinde ekspresyon edilmektedir. Ekspresyon düzeyleri farklılık göstermekle birlikte insanlarda ve deneysel obezite modellerinde SIRT1 ekspresyon düzeylerinde azalma gösterilmiştir. SIRT1'in, KYD farklılaşması ve aktivasyonu ile BYD'nin kahverengileşmesini uyarırken, BYD'nin büyümesini geciktirmede rol oynadığı gösterilmiştir. Sirtuinlerin obeziteye karşı ve kahverengileşmedeki deasetilasyon aktivitesi hedef genleri arasında PPAR- α , PPAR- γ , PGC-1 α , PRDM16 yer almaktadır (Sudhakar ve diğ., 2018).

Sonuç ve Öneriler

Obezite, dünyada gittikçe yaygınlaşan ve küresel sonuçları olan bir halk sağlığı sorunu olup insülin direnci, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar gibi yaygın olarak görülen kronik rahatsızlıklar için bir risk faktörüdür. Kükürlü bir amino asit olan taurinin obezite üzerindeki etkileri son yıllarda tartışma konusu olmuştur. Taurinin özellikle adipoz doku üzerinde etki ederek vücutta KYD miktarını ve enerji harcamasını artırma, enerji metabolizmasını regüle eden KYD spesifik PGC-1 α gibi genlerin ekspresyon düzeylerini düzenleme, bir adipokin olan FGF-21'in obezite durumunda artmış düzeylerini azaltma, son yıllarda obeziteye karşı özellikleri gösterilen sirtuin-1 proteini ile adiponektin seviyelerini artırma; ayrıca glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleme gibi etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda obeziteye karşı verilen mücadelede BYD kahverengileşmesi oldukça ön plana çıkmaktadır. Taurinin; FGF-21, irisin, UCP1, sirtuinler ve bej yağ dokuya spesifik moleküller aracılığıyla yağ doku

kahverengileşmesi üzerinde olumlu etki gösterip göstermediği ise henüz net olmayıp bu konuda yapılmış kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Abd Elwahab, A. H., Ramadan, B. K., Schaalan, M. F., & Tolba, A. M. (2017). A Novel Role of SIRT1/FGF-21 in Taurine Protection Against Cafeteria Diet-Induced Steatohepatitis in Rats. *Cell Physiol Biochem*, 43(2), 644-659.
- Batista, T. M., Ribeiro, R. A., da Silva, P. M. R., Camargo, R. L., Lollo, P. C. B., Boschero, A. C., ve diğerleri. (2013). Taurine supplementation improves liver glucose control in normal protein and malnourished mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res*, 57(3), 423-434.
- Berköz, M., & Yalın, S. (2008). Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. *Mersin Univ Sag Bil Derg*, 1(1), 1-9.
- Borck, P. C., Vettorazzi, J. F., Branco, R. C. S., Batista, T. M., Santos-Silva, J. C., Nakanishi, V. Y., ve diğerleri. (2018). Taurine supplementation induces long-term beneficial effects on glucose homeostasis in ob/ob mice. *Amino Acids*, 50(6), 765-774.
- Buyukdere, Y., Gulec, A., & Akyol, A. (2019). Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 7, e6656.
- Camargo, R., Batista, T., Ribeiro, R., Velloso, L., Boschero, A., & Carneiro, E. (2013). Effects of taurine supplementation upon food intake and central insulin signaling in malnourished mice fed on a high-fat diet. İçinde A. El Idrissi & W. L'Amoreaux (Eds.), *Taurine 8 Volume 2: Nutrition and Metabolism, Protective Role, and Role in Reproduction, Development, and Differentiation* (pp. 93-103). New York, NY: Springer.
- Cao, P. J., Jin, Y. J., Li, M. E., Zhou, R., & Yang, M. Z. (2016). PGC-1 α may associated with the anti-obesity effect of taurine on rats induced by arcuate nucleus lesion. *Nutr Neurosci*, 19(2), 86-93.
- Cesur, G., & Gökçimen, A. (2012). Yağ Dokusunun İşlevsel Sırları. *ADU Tip Fak Derg*, 13(2), 47-53.
- Chang, Y. Y., Chou, C. H., Chiu, C. H., Yang, K. T., Lin, Y. L., Weng, W. L., ve diğerleri. (2011). Preventive effects of taurine on development of hepatic steatosis induced by a high-fat/cholesterol dietary habit. *J Agric Food Chem*, 59(1), 450-457.
- Chusyd, D. E., Wang, D., Huffman, D. M., & Nagy, T. R. (2016). Relationships between Rodent White Adipose Fat Pads and Human White Adipose Fat Depots. *Front Nutr*, 3, 10.
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ve diğerleri. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 360(15), 1509-1517.
- Donadelli, M., Dando, I., Fiorini, C., & Palmieri, M. (2014). UCP2, a mitochondrial protein regulated at multiple levels. *Cell Mol Life Sci*, 71(7), 1171-1190.
- Erden, Y., Tekin, S., Kırbağ, S., & Sandal, S. (2015). Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles [Beyindeki Mitokondriyal Eşleşme Bozucu Proteinler: Yapısı, İşlevi ve Fizyolojik Roller]. *Med-Science*, 4(2), 2289-2307.
- Fukuda, N., Yoshitama, A., Sugita, S., Fujita, M., & Murakami, S. (2011). Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholesteryl ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 57(2), 144-149.
- Garcia-Ruiz, E., Reynes, B., Diaz-Rua, R., Ceresi, E., Oliver, P., & Palou, A. (2015). The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*, 39(11), 1619-1629.
- Guo, Y.-Y., Li, B.-Y., Peng, W.-Q., Guo, L., & Tang, Q.-Q. (2019). Taurine-mediated browning of white adipose tissue is involved in its anti-obesity effect in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 294(41), 15014-15024.
- Gürbüz, P., Yetiş, G., & Çelikcan, G. (2016). Obezite ve Yağ Dokusu. *TC İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5(8).
- Haidari, F., Asadi, M., & Ahmadi-Angali, K. (2019). Evaluation of the effect of oral taurine supplementation on fasting levels of fibroblast growth factors, β -Klotho co-receptor, some biochemical indices and body composition in obese women on a weight-loss diet: a study protocol for a double-blind, randomized controlled trial. *Trials*, 20(1), 315.
- Hall, K. D. (2017). A review of the carbohydrate-insulin model of obesity. *Eur J Clin Nutr*, 71(3), 323-326.

- Kim, K. S., Jang, M. J., Fang, S., Yoon, S. G., Kim, I. Y., Seong, J. K., ve diğerleri. (2019). Anti-obesity effect of taurine through inhibition of adipogenesis in white fat tissue but not in brown fat tissue in a high-fat diet-induced obese mouse model. *Amino Acids*, 51(2), 245-254.
- Lin, S., Hirai, S., Yamaguchi, Y., Goto, T., Takahashi, N., Tani, F., ve diğerleri. (2013). Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res*, 57(12), 2155-2165.
- Lo, K. A., & Sun, L. (2013). Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep*, 33(5).
- Marroquín, F., & Willoughby, D. (2015). Factors Regulating Uncoupling Protein-3 (UCP-3) Expression in Skeletal Muscle. *J Nutr Health Food Eng*, 3(1), 00101.
- Murakami, S. (2015). Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*, 59(7), 1353-1363.
- Murakami, S. (2017). The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity. *Life Sci*, 186, 80-86.
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(2), E444-452.
- Okla, M., Kim, J., Koehler, K., & Chung, S. (2017). Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. *Adv Nutr*, 8(3), 473-483.
- Qiang, L., Wang, L., Kon, N., Zhao, W., Lee, S., Zhang, Y., ve diğerleri. (2012). Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppargamma. *Cell*, 150(3), 620-632.
- Reddy, N. L., Tan, B. K., Barber, T. M., & Randeve, H. S. (2014). Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obes*, 1, 13.
- Rosa, F. T., Freitas, E. C., Deminice, R., Jordão, A. A., & Marchini, J. S. (2014). Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*, 53(3), 823-830.
- Rousset, S., Alves-Guerra, M. C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Doulcier, A. M., Bouillaud, F., ve diğerleri. (2004). The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, 53 Suppl 1, S130-135.
- Sagara, M., Murakami, S., Mizushima, S., Liu, L., Mori, M., Ikeda, K., ve diğerleri. (2015). Taurine in 24-h Urine Samples Is Inversely Related to Cardiovascular Risks of Middle Aged Subjects in 50 Populations of the World. *Adv Exp Med Biol*, 803, 623-636.
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freemerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., ve diğerleri. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, 19(6), 1109-1117.
- Sanchez-Gurmaches, J., Hung, C. M., & Guertin, D. A. (2016). Emerging Complexities in Adipocyte Origins and Identity. *Trends Cell Biol*, 26(5), 313-326.
- Sattari, M., & Mashayekhi, S. (2015). Obesity and Taurine. *Adv Obes Weight Manag Control*, 2(4), 00022.
- Sudhakar, M., Silambanan, S., & Ramakrishnan, R. (2018). Sirtuins in Adipose Tissue Metabolism. İçinde L. Szablewski (Ed.), *Adipose Tissue* (pp. 29-49). London, UK: IntechOpen.
- Tapia, P., Fernández-Galilea, M., Robledo, F., Mardones, P., Galgani, J. E., & Cortés, V. A. (2018). Biology and pathological implications of brown adipose tissue: promises and caveats for the control of obesity and its associated complications. *Biol Rev*, 93(2), 1145-1164.
- Thibault, L. (2013). Animal Models of Dietary-Induced Obesity. İçinde P. M. Conn (Ed.), *Animal Models for the Study of Human Disease* (1st ed., pp. 277-303). Oregon, USA: Academic Press (Elsevier).
- Trayhurn, P. (2016). Recruiting Brown Adipose Tissue in Human Obesity. *Diabetes*, 65(5), 1158-1160.
- Tsuboyama-Kasaoka, N., Shozawa, C., Sano, K., Kamei, Y., Kasaoka, S., Hosokawa, Y., ve diğerleri. (2006). Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology*, 147(7), 3276-3284.
- Varlamov, O. (2017). Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochim Biophys Acta*.

- Wen, C., Li, F., Zhang, L., Duan, Y., Guo, Q., Wang, W., ve diğerleri. (2018). Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver. *Mol Nutr Food Res*, e1800536.
- WHO. (2017) Controlling the global obesity epidemic. <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/> adresinden elde edildi
- WHO. (2018) Obesity and overweight Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#> adresinden elde edildi
- You, J., Zhao, X., Kim, S., & Chang, K. (2013). Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. İçinde A. El Idrissi & W. L'Amoreaux (Eds.), *Taurine 8 Volume 2: Nutrition and Metabolism, Protective Role, and Role in Reproduction, Development, and Differentiation* (pp. 105-111). New York, NY: Springer.
- Zafir, B. (2013). Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. *Horm Metab Res*, 45(11), 774-785.
- Zhang, M., Bi, L. F., Fang, J. H., Su, X. L., Da, G. L., Kuwamori, T., ve diğerleri. (2004). Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids*, 26(3), 267-271.