

Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları

Immunologic and Inflammatory Functions of Adipose Tissue

Mehmet BERKÖZ¹, Serap YALIN¹

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin.

Özet

Obezite vücut yağının miktarındaki artış olarak tanımlanan kronik bir durumdur. Dünyanın her tarafında olduğu gibi ülkemizde de hem erişkinlerde hem de çocuklarda obezitenin morbidite ve mortalitesi hızla artmaktadır. Belli bir miktara kadar yağ dokusu; enerji depolamak, ısı yalıtımını sağlamak, darbeleri absorbe etmek ve diğer fonksiyonlar için gereklidir. Vücut yağının normal miktarı bayanlarda vücut kütlelerinin %25-30'u, erkeklerde ise %18-23'ü kadardır. Vücut yağ oranı %30'un üzerinde olan bayanlarla, %25'in üzerinde olan erkekler dikkate alınacak derecede obezdir. Öte yandan özellikle beyaz yağ dokusu geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör- α , IL-1 β , IL-6, monosit kemotaktik protein-1, makrofaj göçünü baskılayıcı faktör, sinir büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 ve haptoglobin gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organdan biridir. Bütün bu adipokinler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom ve astım gibi bazı metabolik ve otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır. Obezite, yağ dokusunun endokrin ve sekretuar fonksiyonundan dolayı tüm bu durumlarla oldukça ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: obezite, adipoz doku, adipokin, inflamasyon

Abstract

Obesity is a chronic condition defined by an excess amount of body fat. Morbidity and mortality from obesity for both adults and children are increasing rapidly all around the world and in Turkey as well. A certain amount of body fat is necessary for storing energy, heat insulation, shock absorption, and other functions. The normal amount of body fat is 25-30% of body mass in woman and 18-23% in man. Woman with over 30% body fat and man with over 25% body fat are considered obese. On the other hand, especially white adipose tissue is a major endocrine and secretory organ which releases a wide range of protein signals and factors termed adipokines such as leptin, adiponectin, tumor necrosis factor- α , IL-1 β , IL-6, monocyte chemotactic protein-1, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, vascular endothelial growth factor, plasminogen activator inhibitor 1 and haptoglobin. All of these adipokines are linked to inflammation and the inflammatory response, and some metabolic and autoimmune disorders such as insulin resistance, metabolic syndrome and asthma. Obesity is quite involved in all these conditions because of the endocrine and secretory functions of the adipose tissue.

Key Words: obesity, adipose tissue, adipokine, inflammation

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2008;1(1):1-9

Geliş Tarihi : 17.10.2007

Kabul Tarihi : 17.01.2008

Yazışma Adresi:

Dr. Serap YALIN,
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü,
33169-Mersin

Tel : 0 324 341 28 15-2631

Faks : 0 324 341 30 22

E-mail : syalin01@hotmail.com

Giriş

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki bozulmalardan dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği ise yağ dokusundaki aşırı artıştır. Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla beraber bu dokunun önemi gün geçtikçe artmaktadır. Obezite ile beraber gözlenen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kütlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispattirmektedir (1-5).

Normal insan vücudunda total yağ hücresi sayısı yaklaşık 5×10^{10} kadardır. Özellikle çocukluk çağı obezitetlerinde bu sayı 2-3 kat artış göstermektedir. İlk başlarda yağ dokusunun sadece trigliserid depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmeye rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davranıp pek çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisini ise salgıladığı bir takım inflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle göstermektedir (6,7).

Vücutta beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu mevcuttur (6,7).

KYD'nun temel görevi enerji harcanmasını ve termogenezi sağlamaktır. KYD küçük memelilerde ve neonatal dönemde insanlarda bulunur. Yenidoğan birisinin ağırlığının %2-3'ü KYD'dur, ancak sonradan ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesiyle beraber KYD, BYD'na dönüşür. KYD çok sayıda UCP-1 (uncoupling protein-1) içeren mitokondriye sahiptir. Isı dengesini korumak için yaygın kapiller ağa sahiptir. KYD; vücutta özellikle toraksta, perikard çevresinde, intraskapüler aralıkta, sinoatrial düğümde, karında, böbrek üstü bezi çevresinde ve intraperitoneal alanda bulunur (6,7).

BYD ise cilt altı ve intraperitoneal alanda bulunur. Vücut ağırlığının %10-20'sini oluşturur. BYD'nun görevi ise trigliserid, yani enerji depolamaktır. Bunun yanı sıra adipokin adı verilen peptid ve hormonları sentezler (6,7).

Adipoz doku matür adipositler, pre-adipositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi pek çok hücre tipinden meydana gelir. Bu hücre tiplerinden bazıları adipokin sekresyonunda aktif rol alırken bazıları pasiftir. Ayrıca yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak

değişir. Mesela deri altı yağ dokusunun içeriği ile visseral yağ dokusununki farklıdır. Depo yağlarının adipokin sentezi de daha fazladır. Ancak bilinmesi gereken önemli

nokta ise dolaşımdaki adipokinlerin tamamının adipoz doku kökenli olmamasıdır (8-10).

BYD, obezite ile birlikte artış gösterirken lipoatrofik durumda ise azalır. Yağ dokusu içindeki trigliserid miktarı, yağ dokusunun ağırlığını belirleyen en önemli faktördür. Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar patolojik olup hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (1,8,9).

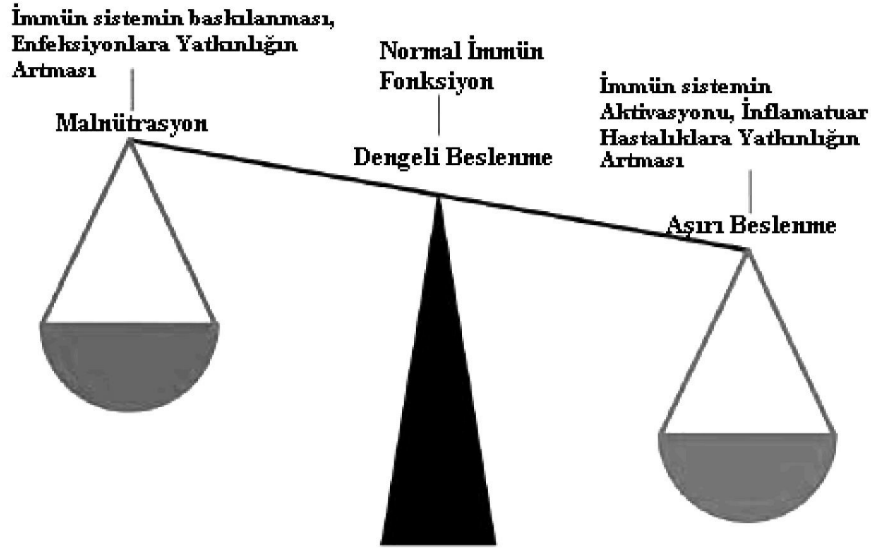
Obezite ile birlikte CRP (C Reaktif Protein) ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin artması obezitenin "hafif dereceli inflamatuvar bir hastalık" olarak nitelendirilmesine yol açmıştır. Özellikle visseral yağlanmada meydana gelen sistemik inflamasyon sonucunda KVH'ların ve tip 2 diyabet'in meydana gelebileceği görülmüştür (10).

Yağ dokusunda en çok bulunan hücre tipi adipositler olmasına rağmen %10 oranında da CD14⁺ ve CD31⁺ makrofajlar bulunur. Yağ dokusundaki makrofajların miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Kadınların yağ dokusundaki makrofaj oranı erkeklerden fazladır. Ayrıca visseral yağ dokusundaki makrofaj sayısı da deri altı yağ dokusundakinden fazladır (10,11).

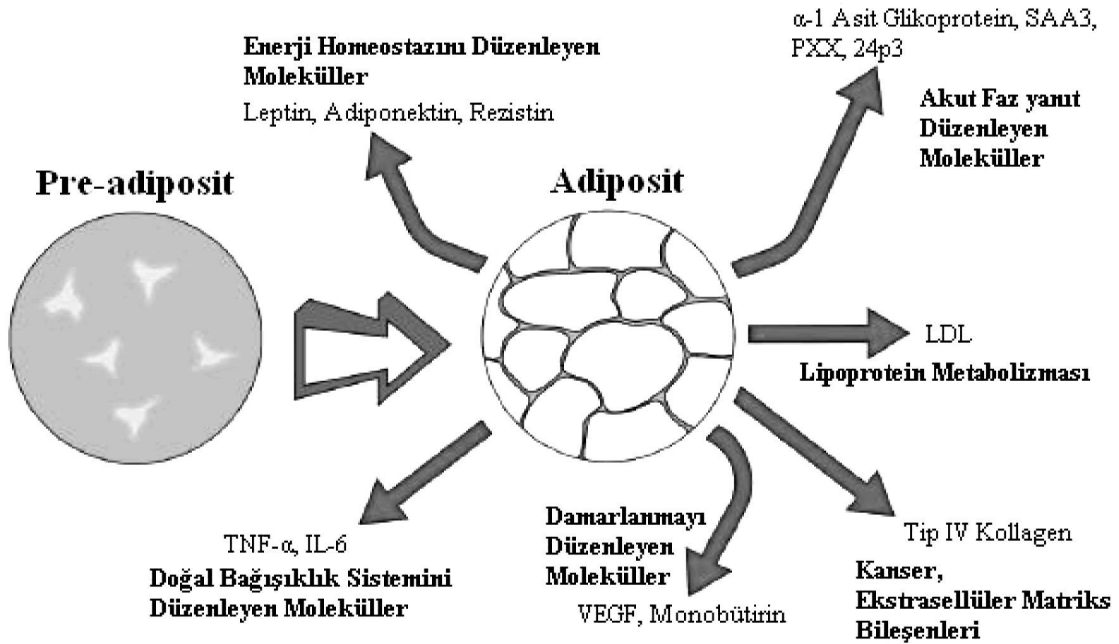
Makrofajlar ve adipositler arasında benzerlikler bulunmasına ve preadipositlerin makrofajlara dönüşebilmesine karşın bu iki hücre tipi oldukça farklı yapıdadır. Kemirgenlerde BYD makrofajları kemik iliği kökenli, dolaşımdaki monositler ise BYD kökenlidir. Leptin hormonunun etkisi ile ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1) ve trombosit-endotel hücre adezyon molekülü-1 indüklenir ve monositlerin adezyonu ve migrasyonu sağlanır (10,12).

BYD'nun monosit ihtiyacı MCP-1'in (Monosit Kemotaktik Protein-1) adipoz dokudan ekspresyonuyla gerçekleşir. BYD kökenli TNF- α 'nın (Tümör Nekroz Faktör- α) ve IL-6'nın yaklaşık %50'si makrofaj kaynaklıdır. Kısacası obezite ile birlikte artan BYD ile birlikte, makrofaj sayısı da artmakta ve bunun sonucunda da makrofajların morfolojisinde ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (12).

Lenfositler yağ dokusu elemanı olmamalarına rağmen, lenf nodları ve çevresini saran perikapsüler yağ dokusunda olduğu gibi fiziksel bir yakınlık mevcuttur. Bu sayede de adipositler ile lenfositler arasında parakrin bir etkinin gözlenebileceği düşünülmektedir (10,12).



Şekil 1. Malnütrasyon ve aşırı beslenmenin immün sistem üzerine etkisi (13)



Şekil 2. Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler (15)

Yağlanma ve İmmünite-İnflamasyon İlişkisi

Visseral obezitenin yol açtığı kronik inflamasyonun sorumlusu yağ dokusundan üretilen ve salgılanan adipokinler, sitokinler, kemokinler ve diğer faktörlerdir. İnflamasyon, hipertansiyon ve dislipidemi sonucunda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Obezite ile birlikte pro-inflamatuvar faktörlerin üretim ve salgılanmasındaki artışın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Visseral yağ dokusunun ürünlerinin doğrudan portal dolaşıma katılması sözkonusu iken deri altı yağ dokusu için durum böyle değildir. Bu nedenle özellikle visseral yağlanma KVH ve tip 2 diyabet riskini arttırmaktadır. Ancak yaşlılarda görülen terminal dönem böbrek ve kalp yetmezliğinde yüksek beden kitle indeksinin (BKİ) yaşam süresini artırıcı etkisi vardır (8,9,13).

Düşük BKİ ile timus atrofi meydana gelmekte ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Özellikle anoreksia nervosa gibi hastalıklarda azalmış leptin seviyesine bağlı olarak T hücre fonksiyonunda düşüş gözlenir. Aşırı leptin düşüklüğünde ise ovulasyon durur. İmmün sistemin bozulmamasına rağmen yeni olgunlaşan T hücrelerde fonksiyon kaybı olabilmektedir. Ayrıca azalan sitokin üretimi de enfeksiyona eğilimi artırır (Şekil 1) (13,14).

İmmünolojik Fonksiyon Gösteren Adipokinler

Adipokinler, adipositlerden türeyen proteinler olup metabolik ve immünolojik pek çok fonksiyonu vardır. İmmünolojik özelliği olan adipokinleri; sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve pro-inflamatuvar medyatörü olan adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür (Şekil 2) (11,15).

1. Sitokin ve Sitokin Özelliği Gösteren Adipokinler

a) TNF- α : TNF- α 'nın inflamasyon, septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıklar, obezite ve insülin rezistansı ile birlikte artışa geçtiği görülmüştür. 3-kinaz ve mitojen aktive edici protein kinazı aktifler, adezyon moleküllerini artırır, endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırır, endotel hücrelerde anjiogenezi artırır, hematopoezi düzenler, kök hücrelerinin farklılaşmasını ve osteoblast oluşumunu artırır, CD4+ yardımcı T hücrelerinde (Th) proliferasyonu artırır. İmmün fonksiyonlarının dışında reproduktif sistemi, anjiogenezi, hematopoezi, lipid metabolizmasını, beyin gelişimini ve kemik metabolizmasını düzenler. İnflamatuvar hastalıklarda, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda leptin seviyesi artarken, otoimmün hastalıklar da ise düşer (17,19-22).

Yağ dokusundaki makrofajlardan TNF- α 'nın salgılanmasındaki artış ile birlikte PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1) indüklenir. TNF'nin TNF- α (kaşektin) ve TNF- β olmak üzere iki tipi vardır. TNF- α doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması, apoptozis ve immün fonksiyon modülatörü gibi görevleri vardır. TNF- α 'nın promoter özelliğindeki P55 (TNFRI) ve yardımcı reseptör olan P75 (TNFRII) olmak üzere iki tip reseptörü vardır. TNF- α reseptörünün konsantrasyonu IFN- γ ile artarken, TNF- α , IL-6 ve endotoksinler ile azalır. TNF- α ayrıca pankreas β hücrelerine toksik etki yapar, inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu sağlar, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, B ve T lenfositleri olgunlaştırır, IL-1, IL-2 ve IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır ve hücreleri X ışınlarına karşı korur. Obezite ile birlikte artan TNF- α konsantrasyonu insülin-reseptör fonksiyonunu bozarak ve GLUT mRNA sentezini inhibe ederek insülin rezistansına yol açar. Tip 2 diyabet tedavisinde TNF- α ekspresyonunu azaltan ilaçların kullanılması da fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadır (16-18).

b) Leptin: 16 kDa ağırlığında olan leptin yağ dokusundaki artışa bağlı olarak artar. Deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salınır. Diğer sitokinlerle yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösterdiğinden dolayı sitokin olarak kabul edilir. Dolaşımdaki miktarı vücut yağ miktarı başta olmak üzere yaş, cinsiyet, diurnal ritim, hormonlar (insülin) ve sitokinlerin (TNF- α , IL-6) etkisiyle değişir. Leptinin immünolojik fonksiyonları; T lenfositleri apoptozisten korur, pre-T hücrelerin proliferasyonunu artırırken hafıza T hücrelerin proliferasyonunu azaltır, T hücrelerden sitokin üretimini düzenler, monosit aktivasyonunu, fagositozu ve sitokin üretimini artırır, immün hücrelerdeki janus-kinaz sinyal iletiminin ve transkripsiyon sistemini aktive eder, fosfotidilinositol

c) IL-6: Büyük oranda visseral yağ dokusundan sentezlenen IL-6, leptin gibi obezite ile birlikte artış gösterir. IL-6'nın, koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu görülmüştür. IL-6; endotel adezyon moleküllerini artırır, insülin direncini geliştirir, CRP'yi indükler, anti-inflamatuvar özellik gösterir, CRH'ı (kortikotropin salgılatıcı hormon) stimüle ederek ACTH'nı (adrenokortikotropik hormon) salınımını artırır, kortizol ise IL-6 salınımını baskılar. IL-6 etkisini otokrin ve parakrin yolla yapar. IL-6 ayrıca trigliserid sekresyonunu ve prokoagulan madde sentezini düzenler (11,23).

d) IL-1 β : Yağ dokusu makrofajlarından salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonu, endotel hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyon medyatörlerinin ve akut faz proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Prostaglandin sentezini artırır, vasküler endotel hücre proliferasyonunu sağlar ve ICAM-1 (hücre içi adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (11,12,23).

e) IL-10: Th ve B lenfositlerden ve adipoz dokudan sentezlenen anti-inflamatuvar bir sitokindir. Obezite ile beraber artış gösterir, düşüklüğünün metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu görülmüştür. IL-10'un uygulanması ile birlikte insülin aktivitesi indüklenir (11, 23).

f) IL-18: Primer bağışıklıkta rol alan IL-18 obezite ile birlikte artış gösterir. KVH gelişiminde rol alır. IFN- γ 'yı uyarır, NK (natural killer-doğal öldürücü) hücre sitotoksitesine neden olur, GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör) üretimini stimüle ederken IL-10 üretimini inhibe eder (11,23).

g) M-CSF (Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör): Monosit, T ve B hücreleri, fibroblast, endotel, epitel ve adipositlerden sentezlenir. Kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerinden makrofaj gelişimini stimüle eder ve embriyonik kök hücrelerin proliferasyonunu düzenler (12,23).

h) TGF- β (Tümör Büyüme Faktörü β): Embriyonik gelişimde, hücreler farklılaşmada, hormon sentezlenmesinde ve immün fonksiyonda rol alır. Leptin tarafından stimüle edilir. T ve B lenfositler, NK ve epitel hücreler için anti-proliferatif etki gösterir, nötrofil ve monositler için kemotaksisi sağlar (11,12,23).

i) s-TNFR (Solubl Tümör Nekroz Faktör Reseptörü): TNF- α 'nın iki tip reseptöründen biri olan s-TNFR, TNF- α 'nın konsantrasyonuna bağlı olarak artar. Kanserli hastalarda artan s-TNFR, tümör büyüklüğüne ve metastaza yol açar. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir (16-18,23).

j) LIF (Lösemi İnhibitör Faktörü): GP130 (glikoprotein 130) sitokin ailesinin bir üyesi olan LIF, tümör hücrelerinin etkisi altında ekspresyonu artar ve kilo kaybını tetikler. Adipogenez başlatır ve kemik iliği stroma hücrelerini adipogenezden korur. T hücreleri, monosit ve fibroblastlardan sentezlenir. Hematopoez hücrelerin proliferasyonunu düzenler ve akut faz cevabını uyarır (11,12,23).

2. Kemokin Olan Adipokinler

Kemokinler inflamasyon, infeksiyon, doku hasarı, allerji, kardiyovasküler hastalıklar, ayrıca malign tümör patofizyolojisinde rol alan ve farklı hücre tiplerini aktive eden ve onlarla ilişki kurabilen bir polipeptid sınıfıdır (24).

a) IL-8: Aterojenik özellikte bir kemokindir. Monositlerin makrofajlara dönüşmesine yardımcı olur. İnfeksiyona karşı korumada etkilidir. Obezite ile yükselebilir, KVH'a yakalanma riskini artırır. IL-1 ve TNF- α tarafından indüklenir, immün yanıtta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini sağlar ve lizozomal enzim salınımını artırır (24).

b) MCP-1 (Monosit Kemotaktik Protein-1): Monositler, endotel hücreler, fibroblastlar ve yağ dokusundan sentezlenir. Bazofil degranülasyonu, monosit, T hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri için kemotaksis ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Yağ dokusunun miktarına bağlı olarak artarak adipoz dokunun monosit ihtiyacını karşılar (12,24).

c) MIF (Makrofaj Göçünü Baskılayıcı Faktör): Monosit ve T hücreleri için kemotaksisi ve infeksiyon hücrelerinin aktivasyonunu sağlar, hematopoezi düzenler (12,24).

3. Akut Faz Proteinleri Olan Adipokinler

a) α -1 Asit Glikoprotein (Orosomukoid): Yaşlanma ve obezite ile birlikte artar, rosiglitazon ile tedavide düşer. Kanser oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (25,26).

b) SAA-3 (Serum Amiloid A): Hiperglisemik durumlarda adipoz dokudan sentezlenir. HDL ile bağlanarak kolesterol metabolizmasında rol alır. Fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adezyonunu ve kemotaksisini artırır. Lipopolisakkaritler ve TNF- α ile stimüle edilir (25,26).

c) CRP (C Reaktif Protein): Dolaşımdaki miktarı BKİ'ine bağlı olarak artar, kilo kaybı ile azalır. İnsülin direncine yol açar. Adipoz doku kaynaklı CRP portal yolla hepatik CRP'ye katılır. IL-6 ile stimüle edilir (25,26).

d) PTX (Pentoksifilin): Pentraksin ailesinin bir üyesidir. CRP ile yakın ilişkisi vardır. Doğal bağışıklıkta rol alır (25,26).

e) 24p3: Lipokalin ailesinin bir üyesi olup karaciğer ve adipositlerden sentezlenir. Lipopolisakkaritler ve endotoksinler ile indüklenir (25,26).

f) Haptoglobulin: TNF- α ve IL-6'nın stimülasyonu ile eksprese olur. PPAR- γ (peroksisom proliferatör aktivite edici reseptör- γ) nükleer reseptörünün stimülasyonu ile inhibe olur (25,26).

g) IL-1Ra: IL-1 reseptör antagonistidir. Akut faz proteini olup yağ dokusunda eksprese olur. IL-1'in proinflamatuvar yolağını düzenler (24,25).

h) PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1): Plazminin prekürsörü olan plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek vasküler homeostazda rol alır. İnsan ve kemirgenlerde özellikle visseral yağlanmaya bağlı olarak miktarı artar, kilo kaybı ile azalır. PAI-1'deki artışın özellikle koroner damar hastalıklarına, ateroskleroza ve kronik kalp yetmezliğine yol açabileceği gösterilmiştir (25,26).

4. Pro-İnflamatuvar Özellikte Olan Adipokinler:

Bu grupta yer alan adipokinler direkt olarak inflamasyonun bir parçası olmayıp inflamatuvar olayları başlatıcı veya sonlandırıcı etkiye sahiptirler (15).

a) Adiponektin: Yağ dokusundan sentezlenen anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar bir adipokindir. Kollajen benzeri bir plazma proteini olan adiponektin GBP28, AdipoQ, ACRP30 olarak da bilinir. Yağ depolanması üzerinde (-) feed back mekanizmaya sahiptir. Obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalıklarında serum seviyesi düşüktür. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonunu artırır. Fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu baskılar, vasküler düz kaslarda depolanarak koroner arter hastalığına karşı koruma sağlar, insüline cevapta yükselir, düşük adiponektin insüline karşı direnci artırır. Adiponektin; IL-6, TNF- α ve NF- κ B'yi (nükleer faktör κ B) inhibe ederken IL-10 ve IL-1 reseptör agonistlerinin indüksiyonunu üstlenir. ICAM-1 ve VCAM-1'in indüksiyonunu azaltarak ateroskleroza karşı korur. Düşük adiponektin seviyesi ile birlikte damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar (27-29).

b) Rezistin: 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir adipokindir. Fizz3 proteini olarak da adlandırılır. Yağlanma ile birlikte artan rezistin adiponektinin aksine özellikle kemirgenlerde insülin rezistansına ve tip 2 diyabete yol açabilmektedir. Rezistin insanlardaki asıl kaynağı ise makrofajlardır. Obez ve diyabetli insanlarda rezistin seviyesi kemirgenlerden farklı olarak azalabilir, artabilir veya değişmeyebilir. *In vitro* olarak makrofaj stimülasyonu ve eksojen endotoksin uygulanması rezistin üretiminde artışa neden olur. Bunun sonucunda da rezistin sepsisle ve diğer inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Rezistin MCP-1, ICAM-1 ve VCAM-1'in da ekspresyonunu düzenler (29,30).

c) VEGF (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü): Yağlanma ile birlikte artan VEGF, endotel hücrelerin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferansiyasyonuna sebep olur. Ayrıca vaskülogenez ve anjiogenezde rol oynar. VEGF'nin sentezi TNF- α , TGF- β ve IL-1 β ile başlatılır. Tümör anjiogenezinde ve hipoksik şartlarda damarlanmaya yol açar (15).

d) Monobütirin: Monobütirin (1-bütirilgliserol) adipositlerden salgılanan basit bir yağ molekülü olup anjiogenezi ve mikrovasküler yataklarda vazodilatasyonu stimüle eder (15).

e) NGF (Sinir Büyüme Faktörü): İlk keşfedilen nötrofilin olan NGF, büyümede ve sempatik sinirin fonksiyon kazanmasında rol alır. İmmün ve inflamatuvar yanıtta görev alır. Yara iyileşmesinde ve aterosklerotik lezyonlarda rol oynar. TNF- α ile indüklenir (15).

f) Adipsin: Diğer adı kompleman faktör D⁴⁶ olan adipsin, sitokin yapısında bir proteazdır. İnsülin ve glukokortikoidler ile plazma konsantrasyonu artar. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi sağlar. Aneroksia nervosada adipsin düzeyi düşüktür, besin alımıyla tekrar yükselir. Sempatomimetik ajanlar adipsin sekresyonunu stimüle eder. Kompleman aktivasyonunun alternatif yolunda rol alır. Obez kemirgenlerde adipsin düzeyi azalırken obez insanlarda artar veya değişmez (15).

g) Apelin: G proteini bağlı bir reseptör olan APJ geninin endojen bir ligandıdır. Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin (CCK) salınımını sağlar. KVS'de anjiogenik rolü vardır. Kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir (31,32).

h) Omentin: Omental adipoz dokulardan salınır. İnsülin aktivasyonunu düzenler. Crohn hastalığında ekspresyonu artar. İnsülin duyarlılığını artırır (32).

i) PGI₂ (Prostasiklin) ve PGF₂ (Prostaglandin F2): İnflamasyon, koagülasyon, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonda rol alır (32,33).

j) Tip IV Kollajen: Pre-adipositlerden ve adipositlerden sentezlenen tip IV kollajen obezite ile birlikte artış gösterir. Mattür kanalların bazal laminalarında bulunur. Ekstrasellüler matriks bileşiği olup karsinogenezde rol aldığı düşünülmektedir (32,33).

k) Visfatin: En son keşfedilen adipokindir. Özellikle visseral yağ dokusundan sentezlenen visfatin

insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur. *In vivo* ve *in vitro* olarak insülinomimetik etki gösterir. Visfatin genindeki polimorfizm sonucunda nötrofil apoptozisini inhibe eder (32).

Bunların dışında AQPap (aquaporum adipose), ASP (asilasyon stimulating protein), AGT (anjiotensinojen), metallothionin, FIAF (yağlanmayla indüklenen adipoz faktörü), 11 β -HSD (11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz), Aromataz, Kolesterol Ester Transferaz, Apo E, RBP (retinol bağlayıcı protein), PRAR- γ , Adiponutrin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), Relaxin ve LPL (lipoprotein lipaz) gibi metabolik fonksiyonları bilinen ancak immünolojik fonksiyonları daha tanımlanamamış pek çok adipokin vardır (32,33).

Adipokinler ve İnflamatuvar-Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

Gerek sistematik gerekse lokal adipokin seviyesi inflamatuvar-otoimmün hastalıklarda farklılıklar gösterir. Özellikle leptin üzerine oldukça fazla çalışma yapılmasına rağmen adipokinlerin otoimmün hastalıklardaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (1,13,34).

Adipokinler ve Tip 2 Diyabet: Diyabet şimdiki kadar inflamatuvar bir hastalıktan çok metabolik bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin insülin direncine yol açtığı anlaşılmasından sonra diyabet inflamatuvar bir hastalık olarak kabul görmüştür. Yüksek glukoz seviyesi pro-inflamasyonu artırır. Sitokinler, insülin reseptörünün fosforilasyon bölgesini etkileyerek insülin hassasiyetini azaltır. Diyabette leptin seviyesi genelde artarken, adiponektin seviyesi ise düşer. Ayrıca adiponektinin trimer ve multimer formlarının oranı da insülin hassasiyeti için önem taşır (3,4,13).

Adipokinler ve Astım: Astım hastalığının şiddeti ve sıklığı ile obezite arasındaki bağlantıyı gösteren pek çok araştırma bulunmasına rağmen bunun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Obezite ile beraber trakede T-hücre yanıtı, IFN- γ üretimi ve mast hücresinin değiştiği görülmüştür. Aynı yaşta ve BKİ'de olan astımlı çocukların leptin düzeyleri sağlıklı yaşlılarına göre daha yüksektir. Ayrıca obezlerin solunum yolları normal kilolulara nazaran daha hassas olduğundan havadaki ozona karşı inflamasyon gelişme ihtimali de daha yüksektir. Obezite ile birlikte gözlenen gastroözafagal reflü, solunum sisteminde artan aşırı stres, diet ve çevresel faktörler de obez kişilerde astıma yol açabilir (15,34).

Adipokinler ve Crohn Hastalığı: Crohn hastalığı inflamatuvar bir barsak patolojisidir. Crohn hastalığında

leptin seviyesi değişmemesine karşın akut ülseratif kolitte artar. Leptin yetmezliğinin Crohn hastalığına karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür. Düşük leptin seviyesi, sitokin üretimini perdeler ve intestinal lenfositlerin apoptozisini azaltır (15,34).

Adipokinler ve Romatoid Artrit: Leptin eksikliği, romatoid artrit inflamatuvar etkisini azaltır. Ancak septik artritte böyle bir durum söz konusu değildir. Romatoid artritte serum leptin seviyesi hastalıktan bağımsız olarak vücut BKİ'ine bağlı olarak değişir. Ayrıca sinoviyal sıvıda artmış adiponektin, TNF- α ve resistin düzeyi görülmüştür. Özellikle yüksek TNF- α , fibroblastları çoğaltır, kollajen sentezini yavaşlatır, proteoglikan sentezini önler, osteoklastik aktiviteyi artırır ve osteoblastik aktiviteyi azaltır (15,34).

Adipokinler ve Multipl Skleroz (MS): Normalde multipl sklerozlu hastalarda leptin seviyesi değişmez. Ancak hastalık nüksetmeden hemen önce leptin seviyesi yükselebilir. Yüksek leptin seviyesinin de MS'li hastalarda, hastalığı şiddetlendirdiği görülmüştür (15,34).

Adipokinler ve Septik Şok: Yüksek miktardaki sitokinler septik şoka yol açar. Epitel hücrelerin antikoagülan özelliğini yok eder. Ekstrinsik yoldan pıhtılaşmayı sağlar ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olur (34).

Adipokinler ve Konjestif Kalp Yetmezliği: Artan sitokin düzeyi miyosit ve damar endotel hücrelerinde apoptoz meydana getirerek progresif sol ventrikül dilatasyonuna yol açar (1,34).

Adipokinler ve Osteoporoz: Premenapozal dönemde mevcut östrojen TNF- α ve diğer sitokinleri baskılar. Ancak menapozda östrojen seviyesi azalacağından TNF- α seviyesi artarak osteoklastik aktiviteyi artırır ve kemik kaybına neden olur (1,34).

Sonuç olarak, yapılan son çalışmalar yağ dokusunun aktif bir salgı organı olduğunu göstermektedir. Ayrıca adipositlerin immün ve inflamatuvar hücrelerle olan yakın benzerlik ve ilişkisi ve kemik iliği ile adipositlerin embriyonik gelişim sürecinde aynı kök hücreden gelişmesi BYD'nun fizyolojik ve patolojik rolünü göstermektedir. Ancak bu konu klinik kullanım alanlarında yer alabilecek kadar aydınlatılamamıştır. Adipokinler ve sitokinler hakkında bilinmeyen pek çok nokta bulunmakla birlikte visseral ve sübkütan yağ dokusu arasındaki fizyolojik farklılıklar ve BYD'nun immün ve inflamatuvar sistemleri etkileme mekanizmaları yanıt bekleyen sorular arasındadır. Yakın bir gelecekte bu konulara

ışık tutmasıyla diyabet ve obezite gibi inflamatuvar pek çok hastalığın kökünün kazanılabileceği düşünülmektedir (6,7,13).

Kaynaklar

1. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6):751-63.
2. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001;119(3):122-7.
3. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23.
4. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005;54(4):917-27.
5. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(2):134-8.
6. Sorisky A, Gagnon AM. Clinical Implications of Adipose Tissue. *Canadian Journal of Diabetes* 2002;26(3):232-40.
7. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. *Science* 2007; 318(5852):928-9.
8. Brayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136:1935-9.
9. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 2003;11(6):699-708.
10. Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999;13(2):305-12.
11. Coppack WS. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001;60:349-56.
12. Robker RL, Collins RG, Beaudet AL, et al. Leukocyte migration in adipose tissue of mice null for ICAM-1 and Mac-1 adhesion receptors. *Obes Res* 2004;12(6):936-40.
13. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
14. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;15(14):2565-71.
15. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005;54:133-40.
16. Bedoui S, Velkoska E, Bozinovski S, et al. Unaltered TNF-alpha production by macrophages and monocytes in diet-induced obesity in the rat. *J Inflamm* 2005;2(1):2.
17. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol* 2004;172(3):1809-14.
18. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177(3):351-5.
19. Mito N, Yoshino H, Hosoda T, et al. Analysis of the effect of leptin on immune function in vivo using diet-induced obese mice. *J Endocrinol* 2004;180(1):167-73.
20. De Marchi G, Ferraccioli G. Leptin: regulatory role in bone metabolism and in inflammation. *Reumatismo* 2002;54(3):217-25.
21. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143(3):293-311.
22. Loffreda S, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12(1):57-65.
23. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007;22(5):511-27.
24. de Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(2):304-12.
25. Sipe JD. Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(2):75-86.
26. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: which role for adipokines. *Therapie* 2007;62(4):285-92.
27. Marti A, Martinez JA. Leptin and body weight regulation. *An Sist Sanit Navar* 1999;22(3):353-63.
28. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2714-8.
29. Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002;10(11):1095-103.
30. Kusminski CM, McEernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.

31. Llorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005;21(8-9):741-6.
32. Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(6):863-72.
33. Diamond F. The endocrine function of adipose tissue. *Growth, Genetics and Hormones* 2002;18(2):17-23.
34. Paul G, Schäffler A, Neumeier M, Fürst A, Bataille F, Buechler C, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Rogler G, Herfarth H. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(6):471-7.