

YAĞ HÜCREŞİ ve SALGI ÜRÜNLERİNİN FONKSİYONLARI

Ahmet Ergün*

ÖZET

Endüstrilemiş toplumlarda pozitif enerji dengesi ile beslenme obeziteye yol açmaktadır. Obezite ile güçlü ilişkisi olan tip-2 diyabet hedef dokuda insülin direnci ile karakterizedir. Beyaz yağ dokusu ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserit halinde yağ hücresinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma verebilir. Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katokolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Yağ hücresinden leptin, resistin, tümör nekrosis faktör- α (TNF α), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF α), anjiotensinojen, asilation-stimüle protein (ASP), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), Prostoglandin- I_2 (PGI $_2$), Prostoglandin-F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$), gibi çok sayıda madde salgılandığı saptanmıştır. **Leptin** enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir. **Resistin** insülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir. **TNF α** insülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur. **Adiponektin** ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir. **Adipsin** yağ dokusu metabolizmasında yer alır. **IL-6** vücut savunmasında ve glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır. **PAI-1** fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür. **TGF α** proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler. **Anjiotensinojen** kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II nin öncü maddesidir. **ASP** trigliserit sentez hızını artırır. **IGF-I** hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder. **PGI $_2$** ve **PGF $_{2\alpha}$** inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Adipsin, Anjiotensinojen, ASP, IL-6, IGF-I, İnsülin Direnci, Leptin, PAI-1, PGI $_2$, PGF $_{2\alpha}$, Resistin, TNF α , TGF β , Yağ Hücresi.

SUMMARY

Adipocytes and Their Secretions

The nutrition with net positive energy balance leads to obesity in industrialized societies. Type 2 diabetes that is strongly associated with obesity is characterized by insulin resistance in target-tissue. White adipose tissue store excess energy as triglycerides. The stored energy is released rapidly to the circulation when it was needed. Adipose tissue is the body's largest reserve of energy. The storage and mobilization of the energy is regulated by hormonal signals including insulin, catecholamines and glucocorticoids. Adipocytes secretes a number of substances such as leptin, resistin, tumor necrosis factor- α (TNF α), adiponectin, adipsin, interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator-inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor- β (TGF β), angiotensinogen, acylation-stimulating protein (ASP), prostaglandins I_2 and F $_{2\alpha}$ (PGI $_2$ and PGF $_{2\alpha}$), Insulin-like growth factor I (IGF-I). **Leptin** regulate energy homeostasis and informs the hypothalamus about body fat stores. **Resistin** might contribute to peripheral insulin sensitivity and insulin resistance. **TNF α** interferes with insulin receptor signaling and cause of the development of insulin resistance in obese. **Adiponectin** may play a role the pathogenesis of Familial Combined Hyperlipidemia and it is associated insulin resistance. **Adipsin** has a part in the adipose tissue metabolism, **IL-6** has functions related to body defense mechanism and glucose and lipid metabolism. **PAI-1** is an important inhibitor of the fibrinolytic system. **TGF β** regulates of biological responses such as proliferation, differentiation, apoptosis. **Angiotensinogen** is a precursor of anjiotensin II, which is the regulator of blood pressure and electrolyte homeostasis. **ASP** increases the rate of triacylglycerol synthesis in adipose tissue. **IGF-I** stimulates proliferation of a wide variety of cell and mediates many effects of the growth hormone. **PGI $_2$** and **PGF $_{2\alpha}$** play role in regulatory functions such as inflammation and blood clotting, ovulation menstruation and acid secretion.

Key Words: Adiponectin, Adipsin, Angiotensinogen, ASP, IL-6, IGF-I, Insulin Resistance, Leptin, PAI-1, PGI $_2$, PGF $_{2\alpha}$, Resistin, TNF α , TGF β , Adiposit

* Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.

YAĞ DOKUSU VE YAĞ HÜCRESELİ

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur(1). Obezite ve tip 2 diyabet tüm dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden hastalıklardır (1-3). Obezitede yağ dokusu artışı ile birlikte vücut ağırlığının artmasına bağlı ile sorunlar oluşur. Tip 2 diyabet ise insüline direnç nedeniyle hiperinsülinemi ile seyreden bir hastalıktır (1,3). Yağ hücrelerinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacaktır. Bu makalede vücuttaki yağ hücresi, salgı ürünlerinin fonksiyonları gözden geçirilecektir.

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur (4-6). Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından kontrol edilir. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir aksine günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir (7). Bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Hormonlar ve sitokinlere membran reseptörleri aracılığı ile yağ asidi salgılayarak veya yağ asitlerini hücre içine alarak, sitokin salgılayarak cevap verir (6,7). Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur, yağ lipit damlacıkları trigliserit olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık %90 kadarını oluşturur, geri kalanını diğer hücre organelleri oluşturur (6-8).

Yağ dokusu **kahverengi yağ** ve **beyaz yağ** olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahve rengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Beyaz yağ dokusu, **viseral yağ** (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan, omental yağ) ve **deri altı yağ** olmak üzere iki kısımda incelenir (Tablo-1)(9,10). Viseral yağ, total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanmayla bu oran %20'lere kadar artabilir. Deri altı ve viseral yağ

arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır (Tablo-2). Örneğin viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır(9,11). Viseral yağ dokusunun venöz dirençli portal sisteme dir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere gider. Karaciğerde glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir (9,12).

Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağı sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz (LPL) bakımından zengindir. Yağ doku hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir(1).

Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, **fibroblastlardan preadipositlere** dönüşümü mitozla çoğalarak olur, yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden **yağ hücreleri** oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar (6,7,13). Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir (12-14). Bu nedenle puberte öncesi obezite **hiperplastik**(hücre sayısı, ve büyüklük artışı şeklinde), puberte sonrası **hipertrofik**(sadece hücre çapı ve hacminde büyüme şeklinde)dir. Yağ hücrelerinin büyüklüğü 10-200 µm kadar olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat kadar büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata ulaşabilmektedir (6,7).

YAĞ HÜCRESELİNİN FONKSİYONLARI

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikroanaliz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküller mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır (5,10,11,15). Preadipositlerden yağ hücresinin farklılaşması invitro ortamlarda çalışılmış ve yağ hücresinin fonksiyonları incelenebilmiştir.(10,15)

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar (6,9). Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler

aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve stoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur(7). Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; **hormon sitokin reseptörler**(leptin, insülin, TSH, Anjiotensin II gibi), **adrenerjik reseptörler** (β_1 ve β_2 , α_1 , α_2 reseptör gibi), **lipoprotein reseptörler** (örneğin VLDL, LDL, HDL gibi) reseptörleri stoplazmada bulunan **nükleer reseptörler** olmak üzere sınıflandırılabilir(7). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonları stimüle

le veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (7,9,16). Yağ hücresinde, TSH, TNF α , PPAR γ , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar.

Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan **lipoproteinlipaz** (LPL), **Apolipoprotein-E** ve **Kolesterol ester transfer protein** enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır (6,7,15). Obezlerde yağ hücresi LPL aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır(7,16).

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Tablo -1: Yağ dokusu sınıflandırması

Yağ dokusu :

1. Kahverengi yağ dokusu
2. Beyaz yağ dokusu
 1. Viseral yağ(omental yağ) dokusu
 2. Deri altı yağ dokusu(subkütan)
 - Abdominal deri altı yağ dokusu
 - Gluteal deri altı yağ dokusu
 - Diğer deri altı yağ dokusu

Tablo- 2: Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması(9,12).

	Viseral yağ	Deri altı yağ
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve Noradrenaline bağlı lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik β_1 ve β_2 reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik α_2 reseptör sayısı		Daha fazla
Lipolitik aktivite	Daha aktif	
İnsülin reseptör affinitesi		Daha fazla
İnsülin reseptör sayısı	Daha fazla	
Glukokortikoid reseptörü	Daha fazla	
IL-6 reseptör sayısı	2-3 kat daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha fazla
IRS-1 protein düzeyi		Daha fazla
Apoptosis-2*	düzei	Daha yüksek
Leptin mRNA düzeyi	Daha fazla	
Depolanan yağ miktarı	Daha fazla	
PAI-1 Protein	Daha fazla	

*Apoptosis-2; TNF α aracılığı ile hücre ölümünü inhibe eden proteindir. IL-6; interlökin-6, IRS-1; insülin reseptör substrat-1, PAI-1 Protein; plazminojen aktivatör inhibitör 1 protein

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler (17-19). Yağ hücresinden salgılanan leptin'in keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır. (8,20-22). Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezlerde (hipotalamusta) bulunmuştur (7,8,16). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden **leptin** den başka, **resistin**, tümör nekrosis faktör- α (TNF α), **adiponektin**, **adipsin**, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF β), **anjiotensinojen**, asilation-stimülatıng protein, (ASP), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), Prostaglandin-I₂ (PGI₂), Prostaglandin-F_{2 α} (PGF_{2 α}), gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (1,3,5-9,15,17,18,21,24,25). (Tablo-3)

Yağ hücresinde ve diğer hücrelerde transkriptiyon faktörü olarak bulunan **peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör** (PPAR γ), yağ hücresi için önemlidir ve nükleer reseptör ailesindedir (3). Bu reseptör hücrede yağ asitleri, prostanoitler ve thiazolidinedion (yeni bir antidiyabetik) gibi ilaçlar tarafından aktive edilir (3,7,9). PPAR γ yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insüline hassasiyeti düzenler. PPAR γ tip II diyabetin güçlü belirleyicisidir (8). Obezlerde PPAR γ viseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre artmıştır. DNA'nın PPAR γ 'ya cevap veren bölümünden bir çok gen transkripsiyonuna neden olur. PPAR γ 'un izoformları PPAR γ 1 bir çok dokuda bulunurken PPAR γ 2 yalnızca yağ hücrelerinde bulunur ve yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. PPAR γ 2 izoformunda pro12Ala allel tip II diyabet riskini azaltır ve bireyin zayıflamasını sağlar (3,26). PPAR γ geni kromozom 3 de yerleşmiştir (26). Yağ hücresinden salgılanan TNF α , resistin ve adiponektin, PPAR α 'ın transkripsiyon olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler.

Tablo-3: Yağ hücresine etki eden hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan ürünler (1,3,5-9,11,15,17,18,21,24,25).

Yağ hücresinden Salgılanan Ürünler ve Fonksiyonları :

Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNFβ	İnsülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
TGFβ	Proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiotensin-II nin öncü maddesidir
ASP	Trigliserit sentez hızını artırır
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
PGI₂ ve PGF_{2α}	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır

TNF α ; tümör nekrosis faktör- α **IL-6** ; interlökin-6 **PAI-1** ; plazminojen aktivatör inhibitör-1 **TGF β** ; transforming büyüme faktörü- β , **ASP**; asilation-stimüle protein, **IGF-I**; İnsülin benzeri büyüme faktörü **PGI₂**; Prostaglandin-I₂, **PGF_{2 α}** ; Prostaglandin-F_{2 α} , **MIF** ; makrofaj inhibitör faktör

Acrp30, aguti protein ve aP2 yağ hücresinde bulunan stoplazmik proteinlerden olup Acrp30 ve aguti protein dolaşıma da sekrete edilir ve kanda belirli bir plazma seviyesi olutturur. **Acrp30**'un damar hasarında koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir. **Aguti protein** ise hücre içi Ca^{+2} artışından sorumlu olduğu sanılmakta olup daha çok deride etkin olduğu bildirilmektedir(7). **aP2**, düşük molekül ağırlıklı, yağ asidini bağlayan stoplazmik proteindir. Bu protein yağ hücresinde stoplazma proteinlerinin %6'sını oluşturur, intrasellüler, organeller arası, hücre içi iletme katkıda bulunarak yağ asidi metabolizmasında role sahiptir. aP2 trigliserit veya yağ asidi oksidasyonunu ve lipolitik hızı da kontrol eder(7).

Yağ hücresi ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliserit sentezi(lipogenez) ve depolanması insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin yağ hücresinde yağ hücre membran lipoprotein lipoz aktivitesini ve hücre içerisine yağ asidi girişini artırır. Yağ hücresinde trigliseritlerin yıkımı (lipoliz) adrenal ve noradrenalinin hormona duyar lipaz enzimini aktive etmesiyle olur ve yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artar. Yağ asitlerinin kana geçmesini uyarıcı ve sağlayan diğer maddeler arasında büyüme hormonu, kortizol, tiroksin de sayılabilir.(Tablo-4)

Yağ dokusu ve salgıladığı maddeler ile ilgili bazı genel bilgiler:

- Yağ dokusu bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem stimülasyonu gibi çalışır.
- Yağ dokusunda leptin, TNF α ve IL-6 üretimi noradrenalin ve adrenal tarafından düzenlenir.
- Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar.
- Leptin, adinopektin ve resistin sadece yağ dokusundan salgılanır
- Yağ hücresinden salgılanan TNF α ve IL-6 lenfositler ve makrofajlardan da salgılanır.
- Yağ hücresinden salgılanan TNF α , IL-6 ve Leptin fonksiyonel ve yapısal benzerlikler gösterirler :

1. Reseptörleri benzer olup hücre içi JAK/STAT yolağını kullanır
2. Büyüme faktörü özelliğindedir,
3. Plazmada belirli kan seviyesi oluştururlar
 - Obezlerde leptin, resistin, TNF α ve IL-6 plazma düzeyleri, artarken adinopektinin azalmaktadır.
 - Resistin, TNF α hücrelerde glukoz karşı toleransı bozarken leptin ve adinopektin hipoglisemi oluşturmaktadır
 - Leptin, TNF α , IL-6, ASP, IGF-1, PG, Aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır.
 - Obezlerde leptin, resistin, TNF α , IL-6 plazma düzeyi artarken adinopektin düzeyi azalır. (2,5,7).

Tablo-4: Yağ hücresine lipolitik ve lipojenik etkide bulunan maddeler(11,12).

Yağ Hücresinde	
Lipolizi Stimüle Edenler	Lipogenezi Stimüle Edenler
Leptin	İnsülin
GH	Adipsin
ACTH	Glukagon
TNF α	IGF-I ve II
β 1, β 2, β 3 adrenerjik uyarıcılar	PG
TSH	Anjiyotensin II
Tiroksin	α 2 adrenerjik uyarıcılar
Nikotinik ajanlar	Kortizol

YAĞ HÜCRESI SALGI ÜRÜNLERİ :

LEPTİN

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını artıran hormondur. Enerji homeostazisindeki görevini hipotalamus arkuata nükleusları(ARN), ventromedial(VMN) ve dorsomedial(DMN) hipotalamusta bulunan reseptörü(Ob-Rb) aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y(NPY) sentez ve salgılanmasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (4,5,17,27). Leptinin yağ hücresinden salgılanması vücut yağ miktarıyla orantılıdır

ve plazmadaki düzeyi daha çok deri altı yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verir (7,28-31). Leptin mRNA'sı, deri altı yağ dokusunda visceral yağ dokusuna göre daha fazla olup kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki misli daha fazla miktarda bulunur. Enfeksiyon, endotoksin, sitokinler, TNF α ve IL-1 leptin üretimini sitümüle eder. Leptin kas, karaciğer ve yağ hücresinde glukoneogenezi artırırken glukojenolizi azaltarak glukoz metabolizmasına katılır(7,9). Plazma leptin miktarı artarsa, besin alımı, lipogenez azalır ve enerji harcaması, lipoliz, insüline hassasiyet artar.

Leptinin fizyolojik etkileri :

1. İştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi (hipotalamusu etkileyerek katılır).
2. Değişik hücreleri, sitokin gibi, Ob-R aracılığı ile stimüle ederek proliferasyon, farklılaşma, canlılık, fagositozu artırır
3. Kan basıncı homeostazisinde NO salgılanmasını baskılar ayrıca sempatik aktiviteyi artırarak etkin olur
4. Hipotalamo-hipofiz-gonadal aks da üreme için enerji depolamaya aracılık eder.
5. Anjiogenezi stimüle eder, yara iyileşmesini uyarır hematopoez ve immün sistemi modüle eder
8. Yüksek dozlarda renal tübüler hücrelerde diürez ve natürezini artırır(38)

RESİSTİN

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve Tip-2 diyabet ile bağlantılıdır, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olduğu sanılmaktadır(6,17,18,20). Memeli kan serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Resistin negatif feedback mekanizma ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir(6). Resistinin monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik vasküler damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Tip-2 diabetde mikroanjiopatiden sorumlu tutulmaktadır.

Resistin antidiabetik ilaç **thiazolidinedione** (TZD)'nin etki mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde belirgin ola-

rak farklılaşma sağlayan, yağ hücre büyüklüğünü anlamlı olarak azaltan, hücrenin yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını düşüren ve insüline hassasiyeti artırarak insülin direncini ortadan kaldıran, antidiabetik etkili olan bir ilaçtır (1,6,7,18). TZD ilacının fonksiyonel özellikleri : Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir, Peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPAR γ) affinitesini artırır(6,32).Resistin antidiabetik etkisini gen ekspresyonu azaltarak yapar. PPAR δ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür (3, 18). TZD'nin antidiabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistinin azalmasına yol açar(32). **3T3-L1 yağ hücresi**, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı(transportu) belirlenebilen model hücre olarak kullanılır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları resistinin keşfine neden olmuştur (17, 23,32,33). 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın insülin ile indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar(18,19,32). 3T3-L1 yağ hücresinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, antidiabetik TZD uygulamasının down regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı invivo koşullarda gösterilmiştir. TZD hedef dokuda invivo insüline hassasiyeti, PPAR γ 'a yüksek yatkinlik(affinite) sağlayarak artırır (2,31).

Resistin enjeksiyonları farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti köreltitiği ve serum insülin düzeyini düşürdüğü böylece insülin direncini giderdiği görülmüştür (34). Resistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir(6,36).

Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epidimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Ayrıca obezitede adipogenezi inhibe etmesi, diabetde insüline hassasiyeti azaltması açısından insülin direnci gelişenlerde kullanılabilir, obezlerde fazla kiloların azaltılması ve egzersiz desteğine yardımcı gibi görülmektedir(6,34,36).

IL-6

Yağ hücresinden salgılanan ve insülin'e hassasiyeti etkileyen sitokinlerdendir. IL-6, bir çok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Viseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat daha fazladır (15,28). Viseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6 reseptörü klasik sitokin reseptör sınıfındadır. IL-6, yağ dokusunun LPL aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropin salıncı hormon (CRH) sekresyonunu artırır (6). IL-6 kortizol salımı, CRH ve ACTH salımını sitümüle ederek artırır. Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar. Viseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazla IL-6 üretir (7)). Plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur. IL-6 reseptörü elde edilmiş fakat fonksiyonu tam olarak anlayamamıştır. IL-6'nın fonksiyonları :Yağ dokusunun LPL aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde kortikotropik salgılatıcı hormon (CRH) etkisi ile görev alır, kortizol, CRH ve ACTH salımını sitümüle ederek artırır

TNF α

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden, TNF α yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir (7,35). TNF α hedef dokuların insuline cevabını etkiler (3, 15,17,20,37). Septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıklarda, obezlerde plazma TNF α miktarı artar. Dolaşımdaki TNF α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. Viseral yağ dokusunda üretimi deri altı yağ dokusuna göre 67 kez daha azdır. TNF α mRNA'sı vücut yağı ile korele dir. Obezlerde kilo kaybı ile miktarı azalır. TNF α Yağ hücre kültürlerinde insülin'in etkisini bloke ettiği görülür (7,9,20). TNF α 'nın iki reseptörü vardır : p60 insülin reseptör sinyali ve glukoz transportu

ile ilgilidir ve p80 insülin direnci patogenezinde görevlidir ve yağ hücre membranında da bulunan reseptörlerdir. p60 aktivasyonu preadipositlerin farklılaşmasını inhibe ederken, p80 eksite eder. TNF α yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini artırır, tümör hücresinde TNF α apoptotik etkili olup ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (3,15,37). Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür ve iskelet kasında insülinin etkisini azalttığı bilinmektedir (6,20,31). TNF α 'nın fonksiyonları: Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar,. Lipolizi stimüle eder, lipogenez baskılar, Yağ hücresinde leptin üretimini artırır, LPL aktivitesini inhibe eder (15).

ADIPONECTIN

Adiponectin, yağ hücresinden salgılanan, kollegen VIII ve kompleman C1'e benzeyen, insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Plazmada 2-25 μ g/ml kadar bulunan adiponektin salgılandıktan sonra plazmada kollegen I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin endotelial adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (TNF α gibi) ile ilişkiyi tetikler (7,17). Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda, kronik uygulamalarda, Adiponektin enjeksiyonları plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektin'un insülin direncini bir çok dokuda düzelttiği de saptanmıştır (1,6,7,). İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intra venöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir (1,3,7) Doku yağ oksidasyonunu artırır sonuçta dolaşımdaki yağ asidi seviyesi düşer ve miyosellüler ve karaciğer trigliserit konsantrasyonu azalır. Adiponektin üretimi PPAR γ agonistleri ile stimüle edilir (3,7).

ADIPSIN

Yağ hücresinden salgılanan serin özellikli, insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sito-

kin proteindir. Yağ hücresi başına düşen adipsin sekresyon miktarı sabittir, yağ hücre büyüklüğü arttıkça sekrete edilen adipsin miktarında artma olmaz. İnsülin ve glukokortikoidler tarafından plazma konsantrasyonu artırılır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar (1,3,7).

ASP(Asilation stimülatıng protein)

ASP, 14-kDa molekül ağırlığında, arginin içeren serum proteinidir, obezlerde plazma miktarı artar. ASP yağ hücre metabolizmasında yağ asitlerinin esterleşmesini, trigliserit sentezini stimüle eder ve sentez hızını artırır. Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler. Bu proteinin olmaması vücut yağının azalmasına, insüline hassasiyetin gelişmesine neden olur (1,3,7).

ANJİOTENSİNOJEN

Anjiotensinojen büyük oranda karaciğerde sentez edilir, bir çok dokuda anjiotensinojen mRNA vardır. Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde görevli anjiotensin II nin öncü maddesidir. Yağ hücresi membranında anjiotensin II reseptörü(AT reseptör)vardır. Bu reseptörler aracılığı ile preadipositlerin yağ hücresine farklılaşması, besin alımı sinyallerine cevap oluşturulması ve yağ hücresinin büyüklüğünün düzenlenmesi sağlanır (1,3,7,17).

PAI-1(Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1)

Serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir. Doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek endojen fibrinolitik sistemi düzenler(17). Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar.

Obezitede kardiovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. Yağ hücrelerinde PAI-1 sentezi ve insülin aktivitesi TGF-β tarafından bloke edilir. Obezitede ve insülin direnci gelişenlerde plazmada miktarı artar. Visseral yağ dokusundan daha çok salgılanır, fibrinolitik sistemin potent inhibitörüdür ve trombolizi inhibe eder. Plazmadaki miktarı visseral yağ miktarı hakkında bilgi verir (7).

TGF-β (Transforming büyüme faktörü- β)

TGF-β, değişik hücreler tarafından üretilir, çok sayıda hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Adezyon, migrasyon, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi gibi hücresel olaylarda etkindir. Obez farelerde(ob/ob) TGF-β mRNA düzeyi obez olmayan(db/db) farelere göre yüksek bulunmuştur. TGF-β preadipositlerin proliferasyonunu artırır. TGF-β enjeksiyonları PAI-1 sentezini bir çok hücrede stimüle eder, PAI-1 mRNA miktarını artırır. Bu artış insülin ve TNFα etkisiyle olan artıştan daha fazladır(7,17)

PGI₂ ve PGF_{2α}

PGI₂ ve PGF_{2α}'nın inflamasyon, koagulasyon, ovulasyon, menstürasyon ve asit sekresyonu gibi önemli düzenleyici fonksiyonları vardır(1,7).Yağ dokusunda görevi vazodilatasyonla doku kanlanması ve kapiller permeabilite artışı sağlamaktır(1).

MIF(makrofaj inhibitör faktör)

İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır (7).

KAYNAKLAR

1. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci.* 2002; 17 : 99-104
2. Wickelgren I. Obesity : How big a problem? *Science* 1998; 280 : 1364-1367
3. Goldstein B J. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90 (suppl) : 3G-10G
4. Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6) : 915-944
5. Ergün A, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1999, 19(2) : 130-136
6. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1) : 18-23
7. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001. 280 : E827-E847
8. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin : The tale of an obesity gene, *Diabetes* 1996 45 : 1455-1462
9. Montague C T, S O'Rahilly Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 883-888
10. Miller W H, IM Faust, A C Goldberger, J Hirsch. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol* 1983 245 : E74-E80
11. Fried S K, D A Bunkin, A S Greenberg. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83 : 847-850
12. Reynisdottir S, M Dauzats, A Thörne, D Langin Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4162-4166
13. Young B, JW Heath. *Wheaters functional histology a text and color atlas* Churchill Livingstone 2000 : 74
14. Warden N A S, C H Warden. Biological influences on obesity. *Paediatric Clinics of North America* 2001; 48(4) : 879-891
15. Mohammed-Ali V, S Goodrick, A Rawesh, D R Katz, J M Miles, J S Yudkin, S Klein, S W Coppack. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not Tumour necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4196-4200
16. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe- Taş, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241
17. Wiecek A, F Kokot, J Chudek, M Adamczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrol Dial Transplant* 2002; 17 : 191-195
18. Berger A. Resistin : a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322 : 193
19. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001; 505 : 147-150
20. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF α function. *Nature* 1997; 389(9) : 610-614
21. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404 : 661-671
22. Auwerx J, Steals B. Leptin, *The Lancet* 1998 351 : 737-42
23. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiological Reviews* 1999 79 : 451- 480
24. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 507 : 105-108
25. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001, 345(18) : 1345-1346
26. Stumvoll M, H Haring The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 pro 12Ala polymorphism *Diabetes* 2002 ; 51 : 2341-2347
27. Spiegelman BM. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104 : 531-543
28. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurones activated by fasting in rat hypothalamus, *Diabetes* 1999 48 : 823-833
29. Friedman JM, Halaas J. 'Leptin and the regulation of body weight in mammals' *Nature* 1998, 395 : 763-770
30. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting *Nature* 1996, 382 : 382
31. Güllü K, Karagöz E. Leptinler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000 ; 20 : 112-121
32. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 500 : 60-63

33. Shojima N, H Sakoda, T Ogihara, M Fujishiro, H Katagiri, M Anai, Y Onishi, H Ono, K Inukai, M Abe, Y Fukushima, M Kikuchi, Y Oka, T Asano. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002; 51 : 1737-1744
34. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001;50 : 2199-2202
35. Juan CC, Au LC, Fang LC, Kang VS, Ko YH, Kuo SF, HSU YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochemical and Biophysical research communications* 2001;289(5) : 1328-1333
36. 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 : 307-312
37. Prins JB, C U Neisler, CM Winterford, N A Bright, K Siddle, S O'Rahilly, N I Walker, D P Cameron. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997, 46 : 1939-1944
38. Wolf G, S Chen, D C Han, FN Ziyadeh. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Diseases* 2002,39(1): 1-11