

Yağ Dokusu ve Yağ Hücresi

ADIPOSE TISSUE AND THE ADIPOCYTE: REVIEW

Dr. Ahmet ERGÜN^a

^aFizyoloji AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. 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, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Yağ hücresinden leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), anjiyotensinojen, asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostaglandin I₂ (PG I₂), prostaglandin F_{2 α} (PG F_{2 α}) 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 karıştır 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- β , proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler. Anjiyotensinojen kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan anjiyotensin-II'nin öncü maddesidir. ASP, trigliserit sentez hızını artırır. IGF-I, hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder. PG I₂ ve PG F_{2 α} , inflamasyon, pıhtılaşma, ovülasyon, menstrüasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır. Yağ dokusu salgıladığı bu ürünleri ile vücutta birçok sistemin fonksiyonunu etkiler.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, adipsin, anjiyotensinojen, ASP, IL-6, leptin, yağ dokusu

Abstract

Recent studies show that adipose tissue is not only a passive energy store, but also an active endocrine organ. White adipose tissues 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 reservoir of fuel. The storage and mobilization of energy is regulated by hormonal signals including insulin, catecholamines and glucocorticoids. Adipocytes secrete a number of substances such as leptin, resistin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), adiponectin, adipsin, interleukin-6 (IL-6), plasminoen activator-inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor- β (TGF- β), angiotensinogen, acylation-stimulating protein (ASP), prostaglandins I₂ and F_{2 α} (PGI₂ and PGF_{2 α}), and insulin-like growth factor I (IGF-I). Leptin regulates energy homeostasis and informs the hypothalamus of the status of body fat stores. Resistin might contribute to peripheral insulin sensitivity and insulin resistance. TNF- α interferes with insulin receptor signaling and causes the development of insulin resistance in the obese. Adiponectin may play a role the pathogenesis of familial combined hyperlipidemia and it is associated with insulin resistance. Adipsin has a part in adipose tissue metabolism. IL-6 has functions related to body defense mechanisms as well as glucose and lipid metabolism. PAI-1 is an important inhibitor of the fibrinolytic system. TGF- α regulates biological responses such as proliferation, differentiation, and apoptosis. Angiotensinogen is a precursor of angiotensin II, which is a 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 cells and mediates many effects of growth hormone. PGI₂ and PGF_{2 α} play roles in regulatory functions such as inflammation and blood clotting, ovulation menstruation and acid secretion. Adipose tissue influences the function of many systems through all these products.

Key Words: Adipose tissue, adipocytes, adiponectin, angiotensinogen, viperidae, interleukin-6, leptin

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:412-420

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2002 Kabul Tarihi/Accepted: 26.05.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ahmet ERGÜN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD, 06100,
Sıhhiye, ANKARA
ergun@medicine.ankara.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur.¹⁻⁶ Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar

Tablo 1. Yağ dokusu sınıflandırması.

Yağ Dokusu
Kahverengi yağ dokusu
Beyaz yağ dokusu
Visseral yağ (omental yağ) dokusu
Deri altı yağ (subkutan) dokusu
Abdominal deri altı yağ dokusu
Uyluk (gluteal) deri altı yağ dokusu
Diğer deri altı yağ dokusu

için çok karışık sistemler tarafından idare edilir. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alımına bağlı sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan bir hücredir.^{1,5,7} Yağ hücresi bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir, hormonlar ve sitokine membran reseptörleri aracılığı ile yağ asidini kana vererek, yağ asitlerini hücre içine alarak depolama ve hormon, sitokin salgılayarak cevap verir.^{6,7} Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur. Yağ hücresinde enerji lipid damlacıkları halinde trigliserid olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık %90'dan fazlasını, geri kalanı diğer hücre organellerini oluşturur.⁶⁻⁸

Yağ Dokusu

Yağ dokusu kahverengi yağ ve beyaz yağ olmak üzere 2'ye ayrılabilir.

Kahverengi yağ hücreleri çok sayıda "uncoupling protein-1 (UCP-1)" içeren mitokondrileri, erişkinde çok az bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağdan ayrı incelenir.

Beyaz yağ dokusu, visseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan yağ, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (Tablo 1).⁹⁻¹³ Visseral yağ total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanma ile bu oran %20'lere kadar artabilir.¹⁴ Deri altı ve visseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından farklılıklar vardır (Tablo 2). Örneğin: Visseral yağ dokusundan interlökin-6 (IL-6) salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazladır.^{9,11-13,15} Visseral yağ dokusunun kanlanması portal sisteme direne olur ve salgılanan yağ asitleri karaciğere gider.¹³ Karaciğerde glikoneojenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir, böylece karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde insüline bağlı lipojenik etki azaltılmış olur.^{9,12}

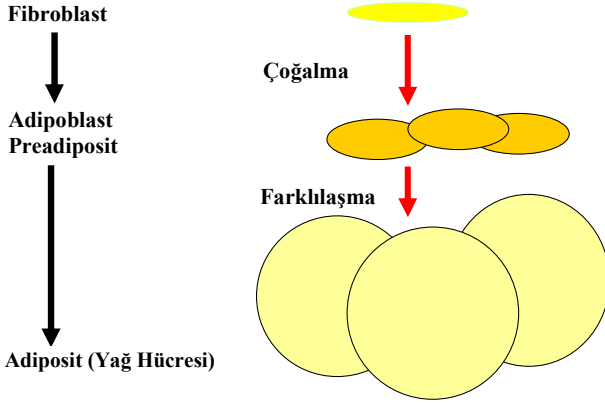
Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoproteinlipaz (LPL) bakımından zengindir.^{1,7,13} Yağ dokusu hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir.^{1,13}

Tablo 2. Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması.⁹⁻¹³

	Visseral yağ	Deri altı yağ
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve noradrenaline bağlı lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik $\alpha 2$ reseptör sayısı		Daha fazla
Lipolitik aktivite	Daha fazla	
İnsüline cevap		Daha fazla
İnsülin reseptörü sayısı	Daha fazla	
Glikokortikoid reseptörü sayısı	Daha fazla	
IL-6** miktarı	2-3 kat daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha fazla
IRS-1** düzeyi		Daha fazla
Apoptozis-2* düzeyi	Daha yüksek	
Depolanan yağ miktarı		Daha fazla

* Apoptozis-2; TNF- α aracılığı ile hücre ölümünü inhibe eden protein,

** IL-6: İnterlökin-6, IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1.



Şekil 1. Yağ hücrenin oluşum aşamaları.

Yağ Hücresi

Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu, aktif metabolik endokrin organ olarak görev yapar.^{6,9} Yağ hücreleri hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere ve mitoz ile çoğalarak dönüşüm olur (Şekil 1). Yaşamın ilk 2 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 hücrelerinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sabit kalır, sadece hücre büyüklüğü değişir.¹²⁻¹⁴ Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısında ve büyüklüğünde artış), puberte sonrası hipertrofik (sadece hücre çapı ve hacminde büyüme)'tir. Yağ hücrelerinin çapı 20-200 µm arası büyüklüklerde olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat kadar büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme 1000 kata ulaşabilmektedir.^{6,7}

Yağ Hücresi Araştırma Yöntemleri

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları, mikroanaliz yöntemleri ile yapılan araştırmalar yağ hücrelerinde moleküler mekanizmalarının yavaş yavaş ortaya çıkmasına neden olmuştur.^{5,10,11,15-17} Preadipositlerden yağ hücrelerinin farklılaşması in vitro ortamlarda yapılmış ve yağ hücrelerinin fonksiyonları incelenmiştir.^{10,15,16,18,19} Yağ hücresi çalışmaları için üretilen model hücre 3T3-L1 yağ hücresidir.^{6,7,20,21}

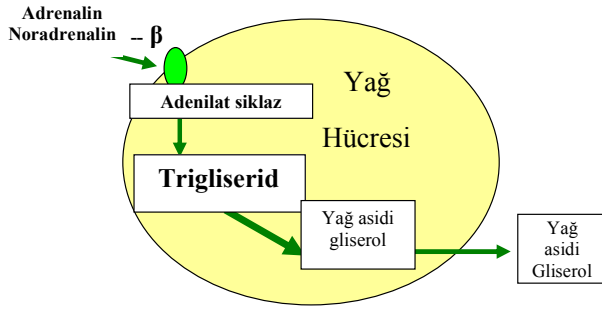
3T3-L1 Yağ Hücresi

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.¹⁷⁻²¹ 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın insülin ile indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar.^{18,19} Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra ve 2-deoksizükroz alımı ölçümleri yapılarak fonksiyonu ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etkinin resistin-antiserum ile insüline rağmen glukoz alımını azalttığı görülmüştür.^{6,22-24} 3T3-L1 yağ hücrelerinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, antidiyabetik tiazolidindion (TZD) uygulamasının dawn regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı in vivo olarak gösterilmiştir.^{2,6,23,25} TZD hedef dokuda in vivo insüline hassasiyeti, peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gama (PPAR γ)'ya yüksek yakınlık (affinite) sağlayarak artırır.^{6,23}

Yağ Hücresi Reseptörleri

Yağ hücrelerine dışardan hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çok değişik hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur.⁷ Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (örneğin; leptin, insülin, TSH, anjiyotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (β 1 ve β 2, α 1, α 2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (örneğin; VLDL, LDL, HDL gibi) reseptörleri ve stoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir.⁷ Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler.

Yağ hücresi adrenaline ve noradrenaline insülinde daha duyarlı olup, adrenaline uyarıldıklarında lipolizi stimüle ederek yağ asidi ve gliserol salımına neden olur (Şekil 2).¹¹ Yağ hücrelerinde bu sinyaller ile trigliserid depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır.^{7,9,16} Yağ hücrelerinde, TSH,



Şekil 2. Adrenalin ve noradrenalinin yağ hüresine etkisi ve lipolize neden olarak yağ asidi ve gliserol salgılanması.

tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), PPAR γ , tiroksin, glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar.

Yağ hüresinde ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan PPAR γ yağ hüresi için önemlidir ve nükleer reseptör ailesindedir.³ Bu reseptör hücrede yağ asitleri, prostanoitler ve tiazolidindion (yeni insüline hassas antidiyabetik) gibi ilaçlar tarafından aktive edilir.^{3,7,9} PPAR γ yağ hüresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insüline hassasiyeti sağlar. PPAR γ , tip 2 diyabetin güçlü belirleyicisidir.^{8,26,27} İnsanda PPAR γ visseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre obezlerde artmıştır.^{9,10} DNA'nın PPAR γ 'ya cevap veren bölümünden birçok gen transkripsiyonuna neden olur.^{3,9,10} PPAR γ 'un izoformlarından PPAR γ 1 birçok dokuda bulunurken, PPAR γ 2 yalnızca yağ hücrelerinde bulunur ve yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. PPAR γ 2 izoformun pro12Ala alleli tip 2 diyabet riskini azaltır ve bireyin zayıflaması sağlar.^{3,8,23} PPAR γ geni kromozom 3'te yerleşmiştir.²³ Yağ hüresinden salgılanan TNF- α , resistin ve adiponektin, PPAR γ 'un transkripsiyonal olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler.⁷

Yağ hüresi membranında, diğer hücrelere oranla daha fazla miktarda bulunan LPL, apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer proteini enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlardan ve VLDL'den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır (Şekil 3).^{6,7,15} Obezlerde yağ hüresi LPL aktivitesi, obez

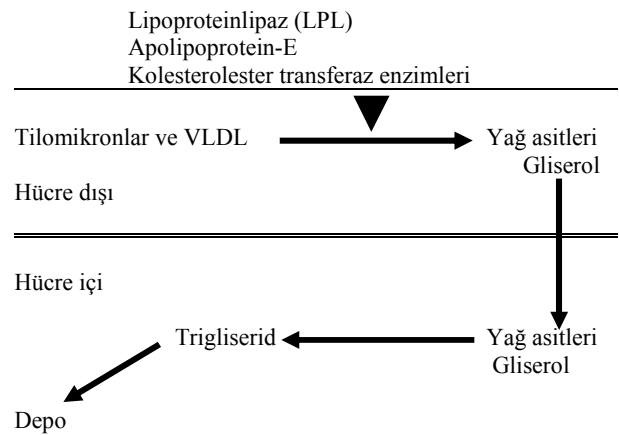
olmayanlara göre çok yüksektir. Yağ hüresinde tekrar sentez edilen yağ asitleri trigliserid halinde depolanır.⁷

Yağ hüresinin 3 ana görevi:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseridlere çevirerek depolamak,
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek,
3. Sinirsel ve endokrin yolla metabolik kontrolü sağlamaktır.

Yağ Hüresinin Salgı Ürünleri

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserid halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir (Şekil 1). Yağ hüresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler.¹⁶⁻¹⁸ Yağ hüresinden salgılanan leptin'in keşfiyle yağ hüresinin merkezi sinir sistemini etkilediği saptanmıştır.^{8,26-28} Çünkü leptinin reseptörü en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezler, hipotalamusta bulunmuştur.^{5,7,8,16,27-31} Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır (Şekil 1). Yağ hüresinden leptinden başka, resistin, TNF- α , adiponektin, adipisin, IL-6,



Şekil 3. Yağ hüresi membranında bulunan enzimlerin etkisi ile yağ asitlerinin hücre içine alınıp depolanması.

Tablo 3. Yağ hücresinden salgılanan ürünler ve fonksiyonları.^{1,3,5-9,15,17,18,21,24,25,27,29,31-33}

Salgılanan ürünler	Fonksiyonları
Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir
Resistin	İnsülin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir
TNF- α	İnsülin reseptör sinyaline karşı ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneziinde 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
TGF- β	Proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptosis gibi biyolojik cevapları düzenler
Anjiyotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici anjiyotensin-II'nin öncü maddesidir
ASP	Trigliserid sentez hızını artırır
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder
PG I ₂ ve PG F _{2α}	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovülasyon, menstrüasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitenin düzenlenmesinde yer alır

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL-6: İnterlökin-6, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β , ASP: Asilation-stimüle protein, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü, PG I₂: Prostaglandin I₂, PG F_{2 α} : Prostaglandin F_{2 α} , MIF: Makrofaj inhibitör faktör.

plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), anjiyotensinojen, asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostaglandin I₂ (PG I₂), prostaglandin F_{2 α} (PG F_{2 α}), gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (Tablo 3).^{1,3,5-9,15,17,18,21,23,24,26-29,31-33}

Leptin

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını arttıran hormondur. Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamus arkuata nukleus (ARN)'ları, ventromedial (VMN) ve dorsomedial (DMN) hipotalamusta bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar. Nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını 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 Leptin mRNA'sı, deri altı yağ dokusunda visseral yağ dokusuna göre daha fazla olup kadınlarda erkeklerle oranla yaklaşık iki misli daha fazla miktarda bulunur. Enfeksiyon, endotoksin, sitokinler, TNF- α ve IL-1 leptin üretimini uyarır. Leptin kas, karaciğer ve yağ hücresinde glikoneojenezi artırırken glukojenolizi azaltarak glukoz metabolizmasına

katılır.^{7,9} Plazma leptin miktarı artarsa, besin alımı, lipogenez azalır ve enerji harcaması, lipoliz, insüline hassasiyet artar.

Resistin

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.^{6,16,17,22,33} 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 diyabetde mikroanjiyopatiden sorumlu tutulmaktadır.

IL-6

Yağ hücresinden salgılanan ve insüline hassasiyeti etkileyen sitokinlerdendir. IL-6, birçok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat daha fazladır.^{7,28} Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ula-

şarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagülan madde sentezini artırır, ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6 reseptörü klas-I 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 salımını CRH ve ACTH salımını uyararak artırır. Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar.

TNF- α

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF- α , yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir.^{7,26} TNF- α , hedef dokuların insüline cevabını etkiler.^{3,17,32} Septik şok, romatoid artrit, paraziter hastalıklarda, obezlerde plazma TNF- α miktarı artar. Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı deri altı yağ dokusudur. Obezlerde kilo kaybı ile miktarı azalır. TNF- α 'nın yağ hücre kültürlerinde insülinin etkisini bloke ettiği görülür.^{7,9} TNF- α 'nın iki reseptörü vardır: p60 insülin reseptör sinyali ve glukoz transportu ile ilgilidir ve p80 insülin direnci patogenezinde 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.^{3,32} Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür ve iskelet kasında insülinin etkisini azalttığı bilinmektedir.^{6,25}

Adiponektin

Adiponektin, yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan, kollegen VIII ve kompleman C1'e benzeyen, bir hormondur. Plazmada 2-25 $\mu\text{g/mL}$ kadar bulunan adiponektin salgı-

landıktan 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.^{7,16} Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda, kronik uygulamalarda, Adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır.^{1,6,7} İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir.^{1,3,7} Adiponektin üretimi PPAR γ agonistleri ile uyarılır.^{3,7}

Adipsin

Yağ hücresinden salgılanan serin aminoasidi içeren, insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin 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 stimulating protein)

ASP, 14-kDa molekül ağırlığında, arginin içeren serum proteindir, 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}

Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen büyük oranda karaciğerde sentez edilir, birçok dokuda anjiyotensinojen mRNA'sı vardır. Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde görevli anjiyotensin II'nin öncü maddesidir. Yağ hücresi membranında anjiyotensin II reseptörü (AT reseptör) vardır. Bu reseptörler aracılığı ile preadipositlerin yağ hücresine farklılaşması, besin alımı sinyallerine cevap

oluşturulması ve yağ hücresinin büyüklüğünün düzenlenmesi sağlanır.^{1,3,7,16}

PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1)

PAI-1 serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir ve doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek endojen fibrinolitik sistemi düzenler.¹⁷ Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar. Obezitede kardiyovasküler 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 hücresele 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 birçok hücrede stimüle eder, PAI-1 mRNA miktarını artırır. Bu artış insülin ve TNF- α etkisiyle olan artıştan daha fazladır.^{7,16}

PG I₂ ve PG F_{2 α}

PG I₂ ve PG F_{2 α} 'nın inflamasyon, koagülasyon, ovülasyon, 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 İnhibitör Faktör)

İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır.⁷

Yağ Hücresi Sitoplazma Proteinleri

Acrp30, aguti protein ve aP2 yağ hücresinde bulunan sitoplazmik proteinlerdir.

Acrp30 ve aguti protein sekrete de edilir ve kanda belirli bir plazma seviyesi oluşturur. Acrp30'un damar hasarında koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir.⁷ Aguti proteinin hücre içi Ca⁺² artışından sorumlu olduğu sanılmakta ve daha çok deride etkin olmaktadır.⁷ aP2, düşük molekül ağırlıklı, yağ asidini bağlayan sitoplazmik proteindir. Bu protein yağ hücresinde sitoplazma proteinlerinin %6'sını oluşturur, yağ asidi metabolizması ve organeller arası, hücre içi iletme katkıda bulunur. aP2 trigliserit veya yağ asidi oksidasyonunu ve lipolitik hızı da kontrol eder.⁷

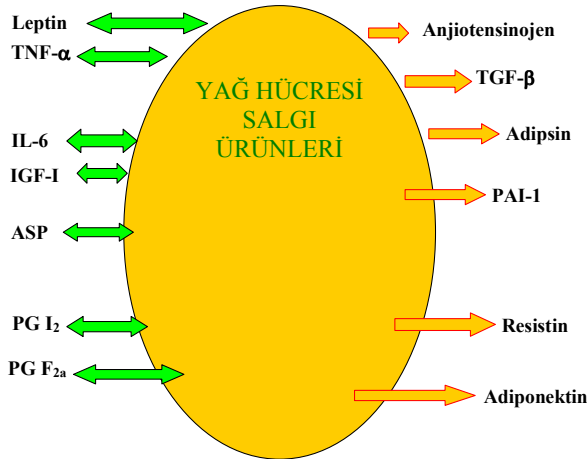
Yağ hücresi ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliserit sentezi (lipogenez) ve depolanması insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin yağ hücresinde yağ hücre membran LPL aktivitesini ve hücre içerisine yağ asidi girişini artırır.^{7,12} Yağ hücresinde trigliseridlerin yıkımı (lipoliz) adrenalin, noradrenalinin hormona duyarlı lipaz enzimini aktive etmesiyle olur ve yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanır. Bu nedenle, plazmada egzersizde ve stres halinde zaman zaman serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artar.¹² Yağ asitlerinin kana geçmesini sağlayan diğer maddeler arasında büyüme hormonu (GH), kortizol, tiroksin sayılabilir (Tablo 4).

Yağ hücresinden salgılanan leptin, TNF- α , IL-6 ile sempatik sistem ve insülin arasındaki muhtemel karşılıklı ilişki Şekil 4'te görülmektedir. Sem-

Tablo 4. Yağ hücresine lipolitik ve lipojenik etkide bulunan maddeler.

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

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , GH: Büyüme hormonu, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, IGF-I ve II: İnsülin benzeri büyüme faktörü.



TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , adiponektin, adipsin, IL-6: İnterlökin-6, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β , ASP: Asilation-stimüle edici protein, IGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü, PG I₂: Prostaglandin I₂, PG F_{2 α} : Prostaglandin F_{2 α} .

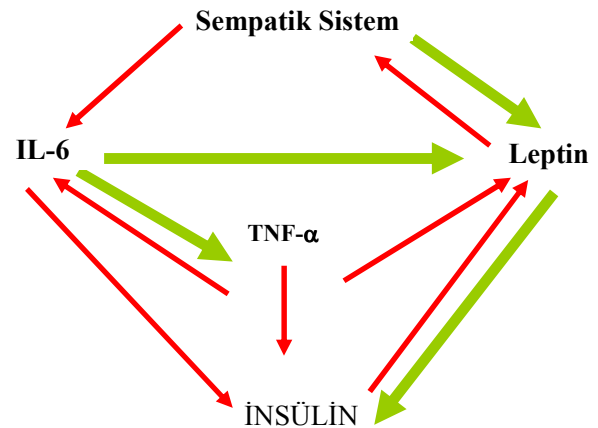
Şekil 4. Yağ hücresinden sekrete edilen maddeler: Yağ hücresinden sekrete edilen ve yağ hücresinde reseptörü olan maddeler çift yönlü okla gösterilmiş, sadece sekrete edilenler tek yönlü okla gösterilmiştir (Frühbeck'den değiştirilerek alınmıştır).

patik aktivite artışı leptin salgılanmasını azaltırken IL-6 sekresyonunu arttırmaktadır. İnsülin salınımında artış yağ hücresinden leptin sekresyonunu arttırmaktadır. IL-6 artışı insülin sekresyonunu stimüle ederken yağ hücresinden leptin ve TNF- α salınımını inhibe eder.

Trigliserid depolayan yağ hücreleri enerji ihtiyacına ve harcanmasına bağlı olarak sürekli hacim değişikliği içindedir. Bu hacim değişiklikleri hormonlar tarafından sıkıca kontrol edilir. Yağ hücresinin öncelikli görevi enerji fazlasını trigliserid olarak depolamak ve açlık, stres, enfeksiyon gibi enerjiye ihtiyaç duyulan durumlarda da yağ asidi şeklinde kana vermektir. Yağ dokusunun fonksiyonu insülin, adrenalın gibi hormonlar ile kontrol edilir. Yağ hücresinde leptin, IL-6, TNF- α gibi sitokinler üretilir, salgılanır. Bu ürünler ile yağ hücresi diğer doku hücreleri ile parakrin, otokrin ve endokrin yol ile haberleşir ve yağ hücresinin büyüklüğü ve çokluğu oranında kana verilir. Yağ hücresi pozitif enerji ile beslenenlerde pasif bir yağ deposu, salgıladığı hormon ve ürünler ile aktif bir metabolik düzenleyicidir.

Sonuç olarak yağ dokusu ve salgıladığı maddeler ile ilgili yağ dokusunun bir endokrin organ gibi sitokin üretimi ile sempatik sistem uyarıcısı gibi çalıştığı, yağ dokusunda leptin, TNF- α ve IL-6 üretiminin noradrenalin ve adrenalın tarafından düzenlendiği söylenebilir. Yağ dokusundan salgılanan sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar. Leptin, adiponektin 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 işlevsel ve yapısal benzerlikler gösterirler (Reseptörleri benzer olup hücre içi JAK/STAT yolağını kullanırlar, büyüme faktörü özelliğindedirler ve plazmada belirli kan seviyesi oluştururlar). Leptin, resistin, TNF- α ve IL-6 plazma düzeyleri, obezlerde artarken adiponektinin azalmaktadır. Resistin, TNF- α hücrelerde glukozu karşı toleransı bozarken leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır.^{2,5,7} Leptin, TNF- α , IL-6, ASP, IGF-1, PG, aguti protein gibi yağ hücresinden salgılanan maddelerin yağ hücresi membranında da reseptörleri vardır (Şekil 5). Obezlerde leptin, resistin, TNF- α , IL-6 plazma düzeyi artarken adiponektin düzeyi azalmaktadır.



Şekil 5. Yağ hücresinden salgılanan leptin, TNF- α , IL-6'nin sempatik sistem ve insülin arasındaki muhtemel ilişki. Kalın ve koyu renkli oklar inhibisyon, ince ve açık renkli oklar stimülasyonu göstermektedir (Frühbeck'den).

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; 280:1364-7.
3. Goldstein BJ. 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;62:915-44.
5. Ergün A. Leptin (ob Protein). *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:130-6.
6. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Tren Endoc & Metab* 2002;13:18-23.
7. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FC, Burrell MA. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-E847.
8. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-62.
9. Montague CT, O'Rahilly S. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-8.
10. Miller WH, Faust IM, Goldberger AC, Hirsch J. 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 SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
12. Reynisdottir S, Dauzats M, Thorne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4162-6.
13. Young B, Heath JW. Wheater's functional histology a text and Color Atlas. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p.73-4.
14. Warden NAS, Warden CH. Biological influences on obesity. *Pediatric Clinics of North America* 2001;48:879-91.
15. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
16. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:191-5.
17. Berger A. Resistin: A new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ* 2001;322:193.
18. 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 Lett* 2001;507:147-50.
19. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;500:60-3.
20. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002;51:1737-44.
21. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:105-8.
22. 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;345:1345-6.
23. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 pro 12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51:2341-7.
24. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001;50:2199-202.
25. Gülle K, Karagöz E. Leptinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2000;20:112-21.
26. Juan CC, Au LC, Fang VS, et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:1328-33.
27. Spiegelman BM. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-43.
28. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:823-33.
29. Friedman JM, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
30. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
31. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
32. Prins J B, Neisler CU, Winterford CM, et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997;46:1939-44.
33. Ergün A. Yağ hücrelerinden salgılanan maddeler, resistin ve insülin direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56:25-30.