

Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış

Fat Tissue Hormones; A Brief Overview

Süleyman Ahabab, Mustafa Yenigün

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Yağ dokusu endokrin fonksiyonları açısından aktif bir dokudur. İnflamasyon, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişiminde rol almaktadır. Yağ dokusu leptin, adiponektin, rezistin, adiposin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, apelin, interlökinler, tümör nekroz faktör, yağ dokusu metabolizmasında yer alan asilasyon stimüle edici protein, lipoprotein lipaz, kolesterol ester transferaz, apolipoprotein E, retinol bağlayıcı protein, açlıkla indüklenen adipöz faktör, yağ asit oksidasyonu azaltıcı etkisi olan metallothionein, aromataz gibi çeşitli maddeler salgılamaktadır. Adipokinler ile ilgili yapılan araştırmalar obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıkların gelişimi ve tedavisi açısından önemlidir. (*Haseki Tıp Bülteni 2011; 49: 96-8*)

Anahtar Kelimeler: Yağ dokusu, hormon

Abstract

Fat tissue is an active tissue in terms of endocrine functions. It participates in some pathological processes such as inflammation, insulin resistance, obesity and metabolic syndrome. Leptin, adiponectin, resistin, adiposin, plasminogen activator inhibitor-1, apelin, interleukins, tumor necrosis factor, acylation-stimulating protein, lipoprotein lipase, cholesteryl ester transferase, apolipoprotein E, retinol-binding protein, fasting-induced adipose factor, metallothionein, aromatase are secreted by the adipose tissue. Studies regarding the above-mentioned adipokines are important to better understand the development and treatment of obesity and related disorders. (*The Medical Bulletin of Haseki 2011;49: 96-8*)

Key Words: Fat tissue, hormone

Giriş

Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda yağ dokusunun çeşitli hormonlar salgılayarak, inflamasyon, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişiminde rol aldığı saptanmıştır. Özellikle viseral yağ dokusu ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında ilişki mevcuttur. Yağ dokusundan salgılanan maddelerin yapı ve fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, belirtilen hastalıkların tedavisi açısından çeşitli faydalar sağlayacaktır. Yağ dokusundan salgılandığı bilinen moleküller; leptin, adiponektin, rezistin, adiposin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) olarak sıralanabilir (1). Endokrin özelliği olan bu maddelerle ilgili sekresyon bozukluğu, sistemik enflamatuvar yanıt ve sonuç olarak aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur. Yağ dokusundan salgılanan parakrin ve endokrin maddelerin başlıca özellikleri ve etkileri aşağıda anlatılmıştır:

1-Leptin

Leptin, yağ dokusu ile beraber pankreastan da salgılanır. Moleküler ağırlığı 16 kilodaltondur. Hipotalamo hipofizer adrenal eksen hormonları ile ilişki içindedir ve nöropeptid Y ve mela-

nokortin üzerinden etki gösterir. Obez bireylerde, yüksek kortizol, glukagon ve adrenal hormon düzeyleri leptin artışı ve leptin direncine neden olabilir. Leptin direnci, insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Leptin fizyolojik olarak, sempatik aktiviteyi artırır, iştahı ve insülin direncini azaltır. Leptinin bu etkisi adrenerjik reseptörlerin santral sempatik aktivasyonu ile ilişkilidir. Endotelde nitrik oksit (NO) düzeyini artırır. Plazma leptin seviyesi yüksekliği ile kardiyovasküler olayların gelişme riski artar. Leptin direnci, insülin direnci ile beraber, plazma proliferatör aktive edici reseptör-gama (PPAR- γ) ve adiponektin aktivitesinde azalmaya yol açar. Kortikosteroidler de leptin sentezini azaltmaktadır (2).

Leptin vücutta interlökin ve tümör nekroz faktör (TNF- α) üretimini artırır. TNF- α , makrofajlardan salınan bir sitokindir ve maligniteler ile kronik inflamasyon durumunda arttığı gösterilmiştir. TNF- α , adipositler tarafından da sentez edilir ve periferik dokularda insülin direncini artırır ve kilo kaybını artırıcı (anoreksik) etkisi vardır. TNF- α 'nın, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek, insülinin etkisini azalttığı gösterilmiştir (3). Fizyolojik değerlerde leptin, periferik dokuda insülin sensitivitesini sağlayarak lipid düzeylerinin azaltılmasına da faydalıdır. Leptinin primer fizyolojik fonksiyonu vücut yağını korumaktır. Leptin üretimi adiposit büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkili-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Ahabab

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/1493 Faks: +90 212 586 96 57 E-posta: drsahbab@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 19 Ocak 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Ocak 2011

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

dir. Büyük yağ hücrelerinin içerdiği leptin küçük yağ hücrelerinden daha fazladır. Subkutanöz yağ dokusu viseral yağ dokusundan daha fazla leptin salgılar. Subkutan yağ dokusunun daha fazla olduğu bilinen kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda leptin üretimi söz konusudur. Bu etki cinsiyete bağlı farklı yağ depolanmasına, dağılımına ve testosteronun leptin üzerindeki baskılayıcı edici etkisinden kaynaklanmaktadır. Leptin salgılanmasında glukoz önemli bir düzenleyicidir. Parenteral glukoz infüzyonunun leptin seviyesinde yükselmeye eğilim oluşturduğu bazı deneysel çalışmalarda ifade edilmiştir (4).

2-Adiponektin

Yağ doku tarafından sentezlenir ve molekül ağırlığı 30 kilodaltondur. Yağ dokusunda en çok bulunan ve genetik olarak kodlanmış proteinlerdendir. Moleküler olarak kollajen benzeri bir plazma proteinidir. Adiposit genetik materyalinde APM 1 geni ile kodlanır. Viseral yağ doku artışı ve obezite ile beraber plazma adiponektin seviyeleri düşmektedir. Glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde fonksiyon görür. Endotel hücreleri üzerine anti-aterojenik etki gösterir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin PPAR- γ aktivitesini, insülin duyarlılığını artırır ve insüline cevap olarak yükselir. İnsülin direnci ve diyabet tedavisinde kullanılan tiazolidindionlar, plazma adiponektin seviyesinde artışa sebep olabilmektedir. Diyabetik kişilerde, obezlerde ve erkeklerde adiponektin düzeyi, normalden daha düşük saptanmıştır ve glukoz alımı ile pozitif yönde ilişkilidir. Ayrıca adiponektin seviyesi obez kişilerde, obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (5).

Plazma adiponektin seviyesi, insülin, leptin düzeyi ve viseral yağ dokusu ile negatif yönde ilişkilidir (6). Dolaşımdaki adiponektin damar iç yüzeyi ile temas halindedir. Yapılmış bazı deneysel çalışmalarda, plazma adiponektin seviyelerinin yükselmesi ile yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi düzeltilmiştir. Bu sebeple adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir sitokin olabileceği düşünülmektedir (7). Ayrıca adiponektinin antiaterojenik etkisi bazı çalışmalarında ortaya konulmuştur. Adiponektin eksikliği oluşturulmuş deney hayvanlarında endotel hasarı ve intimal zayıflama görülmüştür (8). Adiponektinin antiaterojenik etkisi bulunmaktadır. Okside LDL, köpük hücre oluşumunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (9). Ayrıca, yapılmış bir çalışmaya göre, adiponektinin endotel hücrelerinde monosit adezyonunun inhibe edici özelliği bulunmaktadır (10). Adiponektin intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler sellüler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (11). Adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır. Elde edilen bulgulara göre, obeziteye bağlı adiponektin seviyelerindeki azalmanın görüldüğü, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olabilir. Bir deneysel çalışmada adiponektin seviyesinde

ki akut bir artışla hepatik glukoneojenezin inhibe olduğu ve bazal glukoz seviyesinde geçici bir düşüşün görüldüğü ve bu durumun adiponektinin insüline duyarlılığı artırdığı şeklinde ifade edilmiştir (12).

3-Rezistin

Yapısında sistein bulunan, disülfid köprüleri bulunan ve moleküler ağırlığı 12.5 kilo dalton olan bir adiposit proteindir. Rezistin obezite ve diabetes mellitus ile bağlantılı yeni bir polipeptid yapılmış hormondur. Obezite ve insülin direnci gelişiminde rezistin düzeyi yükselir. Rezistin vücut yağ kütlesini düzenleyici etkisinin olduğu düşünülmektedir. Rezistin, diyabet ve insülin direnci üzerine etkileri bulunan tiazolidindion sınıfı ilaçların araştırılması sırasında saptanmıştır. Rezistin hormonunun diğer isimleri; FIZZ3, ADSF, RELM ve adipofilindir. Rezistin glukoz toleransını ve insüline hassasiyeti azaltıcı etkisi vardır. Glukoz metabolizmasında insülin antagonisti etkisi vardır. Obezite ile yağ hücresinin rezistin üretim miktarı arasında korelasyon saptanmıştır. İnsülin direnci, tip 2 diyabetlerde esasen, insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu gelişir. İnsülin direncinin oluşmasından fiziksel aktivite azlığı, genetik nedenler ve obezite de sorumludur. İnsülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Obez bireylerde rezistin sekresyonu artmaktadır ve insülin direnci ile ilişkilidir (13).

4-Adipsin

Adipsin moleküler ağırlığı 24 kilo dalton olan ve adipositlerden sekrete edilen bir serin proteazdır. Yapısal olarak insan kompleman D ile benzerlik gösterir. Alternatif kompleman yolunu aktive edebilir (14). Yağ dokusu metabolizmasında yer alır. Anoreksia nervosa hastalarda adipsin düzeyi düşüktür. Sempatomimetik ajanlarla dolaşımdaki adipsin seviyesi artırılabilir. Obez insanlarda, plazmada yüksek düzeylerde saptanmıştır (15).

5-Apelin

Apelin hücre yüzeyindeki transmembran G proteinin endojen ligandıdır. Tansiyon düşürücü ve vazodilatör özelliği vardır. Endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini artırır (16). Anjiyogenezi aktive eder. Kardiyak kontraktileti artırır ve kalp dokusunun yeniden yapılanmasında (remodeling) rol oynar (17). Obezlerde hiperinsülinemi ile beraber plazma düzeylerinde artmış olarak saptanabilir ve insülin direncine etkisi vardır (18).

6-Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

Vasküler ve trombojenik regüasyonu sağlamada rol alan PAI-1, plazminojenin aktivasyonunu inhibe eder. Obez kişilerde, yağ dokusunun artması ile birlikte PAI-1 salınımı artar. Metabolik sendromda, vasküler tromboembolik hadiselerde, akut koroner

sendromda artmış olarak bulunmaktadır. Serum PAI-1 düzeyleri diyet, kilo kaybı ve metformin tedavisi ile düşer (15).

7-Diğer Adiposit Proteinleri

Yağ doku tarafından salgılanan diğer maddeler arasında; interlökinler (IL-1, IL-6, IL-10), tümör nekroz faktör (TNF- α), yağ dokusu metabolizmasında yer alan asilasyon stimüle edici protein (ASP), lipoprotein lipaz, kolesterol ester transferaz, apolipoprotein E, retinol bağlayıcı protein, açlıkla indüklenen adipöz faktör (FIAF), yağ asit oksidasyonu azaltıcı etkisi olan metallothionein ve aromataz sayılabilir. Adipokinler ile ilgili yapılan araştırmalar obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıkların tedavisi açısından önemlidir (4).

Kaynaklar

- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
- Yenigün M, Türker T, Ataoğlu HE, Temiz LE, Ahabab S. From obesity to diabetes. *Haseki Tıp Bülteni* 2005;43:1-12.
- Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signalling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4854-8.
- Yenigün M. Her yönüyle kardiovasküler diabet. *İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri*; 2010.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteri-oscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- Yang W, Lee W, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;26:2767-70.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
- Ouchi Y, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. *Circulation* 1999;100:2473-6.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002;13:18-23.
- Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science* 1989;244:1483-7.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007;62:285-92.
- Saint-Geniez M, Masri B, Malecaze F, Knibiehler B, Audigier Y. Expression of the murine msr/apj receptor and its ligand apelin is upregulated during formation of the retinal vessels. *Mech Dev* 110:183-6.
- Kuba K, Zhang L, Imai Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007;101:e32-42.
- Kralisch S, Klein J, Blüthner M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.