

Adipokinler

Işıl NADİR, Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır (1). Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerle obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusunun artmasıdır. Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir (2). Yağ dokusunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi fonksiyonları vardır. Son yıllarda bu fonksiyonlarına ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (2, 3).

Özellikle artan yağ kitlesi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (4). Ayrıca adipositlerin obezite gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar mediatörleri salgıladığı tesbit edilmiştir (5).

C-reaktif protein, IL-6, TNF- α ve sellüler adezyon molekülleri gibi plazmadaki inflamatuvar göstergeler obez kişilerde değişmez bir şekilde yükselmekte ve adipozite ve insülin direnci parametreleri ile korelasyon göstermektedir (3, 5). Fare modellerinde, yağ rezervlerindeki makrofaj infiltrasyonu

ve artmış immün aktivite, sistemik insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (5). Bu hayvan çalışmaları adipositlerle immün hücre popülasyonu arasındaki yerel sitokin etkileşiminin obeziteyle ilişkili kronik inflamatuvar durumun sürdürülmesi ve şiddetlendirilmesinde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler şunlardır:

1-Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri polipeptiddir. Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır. Yağ depolanması üzerine negatif feed back mekanizmaya sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tesbit edilmiştir. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır. Makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılar. Vasküler düz kaslarda depolanarak koroner arter hastalığına karşı koruma sağlar. Düşük adiponektin düzeyi insüline karşı direnci artırır (6, 7).

2-Leptin

16 kDa ağırlığında bir proteindir. Deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salgılanır. Leptin-

nin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır. İskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin sensitivitesini artırarak düşürür. Deneysel çalışmalarda glikozun adsipositlerden leptin salınımı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca T lenfositleri apoptozisten korur. Pre T hücrelerin proliferasyonunu artırır. T hücrelerin sitokin üretimini düzenleyen immünolojik fonksiyonları da vardır (8).

3-Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF alfa)

TNF-alfanın obezite ve insülin rezistansı ile artışa geçtiği görülmüştür. Böylece TNF-alfanın obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine etkisini inhibe eder. Kilo kaybı ve diyabet tedavisi ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca TNF-alfa pankreas hücrelerine toksik etki yapar. İnflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu artırır, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin anti-kor bağımlı sitotoksitesini artırır (9).

4-IL-6

Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Triglycerid sekresyonu ve prokoagülan madde sentezini düzenler. Yine koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerini artırdığı gözlenmiştir (10).

5-Resistin

12.5 kDa ağırlığında bir proteindir. Obezite ile artan resistinin adiponektinin aksine farelerde insülin rezistansına ve Tip 2 diyabete yol açtığı görülmüştür. Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (11).

6-Adipsin

24 kDa ağırlığında, yağ hücrelerinden salınan proteazdır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi düzenler. Anoreksiya nervosada düzeyi düşüktür. Besin alımı ile düzeyinin tekrar yükseldiği izlenmiştir. Aşırı kilolu insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (12).

7-Asilasyon Situmulatıng Protein (ASP)

ASP yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. Adipsin yağ hücrelerinden sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada

ASP'ye çevrilir. ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusundan ve kas hücrelerinin membranlarına geçişini sağlar. ASP eksikliğinde dolaşımdaki yağ sitleri ve triglycerid sentezi artar (13).

8-Aqpaq

Yağ dokusundan salgılanan Aqpaq glikoz metabolizmasını düzenler. Farelerde açlık esnasında artışı ve beslenme ile düştüğü izlenmiştir(13).

9-Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1)

Plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek vasküler homeostazda rol alır. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Koroner arter hastalığında yüksek düzeyde saptanmıştır. Serum PAI-1 seviyesi kilo kaybı ve metformin alımı ile düşer (14).

10-IL-1 Beta

Yağ dokusu makrofajlardan salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonunu sağlar. ICAM (hücre içi adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin sentezini artırır (13).

11-IL-10

Adipoz dokudan da sentezlenebilen bir sitokindir. Obezite ile düzeyinin arttığı izlenmiştir (13).

12-Apelin

Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Anjiogenik rolü vardır. Kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir(13).

13-Visfatin

Özellikle visseral yağ dokusundan sentezlenen visfatin, insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur (13).

14-Adiposit renin anjiotensin sistemi

Adiposit renin anjiotensin sistemi, adiposit farklılaşması ve lipid depolanması üzerinde parakrin ve otokrin yollarla adiposit büyüklüğünü ve enerji depolanmasını düzenlemektedir. Adiposit renin anjiotensin sisteminin obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkide etkili olduğu düşünülmektedir (13).

Bunların dışında metallothionein, FIAF (yağlanmayla indük-

lenen adipoz faktörü), lipoprotein lipaz, kolesterol ester transferaz, adiponutrin, relaksin yağ dokusundan sentezlenen diğer önemli adipokinlerdir (13, 14).

Sonuç olarak obezitenin insülin rezistansı, hipertansiyon ve endotelial hastalıklara hangi mekanizmayla yol açtığı konusu cevap bekleyen önemli araştırma konularından biridir. Ya-

pılan çalışmalar yağ dokusunun aktif bir salgı organı olduğunu göstermektedir. Adipositlerden salgılanan adipokinler inflamasyon ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Bu nedenle adipokinlerin daha iyi anlaşılması diyabet ve karaciğer yağlanması-na yol açan mekanizmaların anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dina C. New insights into the genetics of body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:378-84.
2. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:705-13.
3. Tilg H and Hotamisligil SG. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131:934-45.
4. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-8.
5. Furuhashi M, Fucho R, Görgün ZC. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest.* 2008 Jul;118:2640-50.
6. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004;40:177-84.
7. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
8. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
9. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177:351-5.
10. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C, et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007;22:511-27.
11. Kusinski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.
12. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin: An adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005;54:133-40.
13. Kralisch S, Klein J, Blüthner M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.
14. Antuna-Puente B, Fève B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007;62:285-92.



İSLAM ETKİSİNDEKİ TIP / Arap Tıbbı

İbn'i Sina bir Pakistan pulunda anılmış. Onun kanunu hem Doğu'da hem de Batı'da en etkili tıbbi çalışmalardan biri haline gelmiştir.