

OBEZİTE: YENİ BİYOBELİRTEÇLER VE SEMAFORİN AİLESİ

Fatih KAR¹

Giriş

Farklı derecelerde olmak üzere aşırı kilo ve obezite prevalansı, son yıllarda hem çocuklarda hem de yetişkinlerde dünya çapında çarpıcı bir şekilde artmış durumdadır. 2015 yılında dünya genelinde 108 milyon çocuk ve 604 milyon yetişkin “obez” olarak tanımlandı ⁽¹⁾.

İnsan dolaşımındaki obezite ilgili biyobelirteçlerin tanımlanması ve ölçülmesi, çeşitli nedenlerden dolayı bilimsel ilgiyi artırmaktadır. Bu tür biyobelirteçler, patofizyolojik yollara ilgi çekici yeni bilgiler sağlamaktadır. Örneğin, hastalık riski taşıyan kişilerin klinik ve halk sağlığı tanımlamasını kontrol eder; hastalık ilerlemesinin ve prognozunun izlenmesini kolaylaştırır; diyet, yaşam tarzı veya ilaç tedavisi yoluyla müdahalelerin hedeflerini temsil eder ve bireysel hastalar için daha kişiselleştirilmiş tedavi kararlarına izin verir ⁽²⁾. Dolayısıyla, biyobelirteçler, sağlıklı izlemeden hastalık yönetimine kadar bir sağlık-hastalık sü-

recinin her aşamasında yararlı olabilir. Bununla birlikte, biyobelirteç araştırmalarında ciddi bir artış meydana gelirken, birçok obezite biyobelirtecinin kesin rolleri ve alaka düzeyi belirsizliğini korumaktadır. Obezite patofizyolojisinin ve ilgili biyobelirteçlerin daha iyi anlaşılması, hastalıkların önlenmesine yönelik yeni ve daha etkili stratejilerin geliştirilmesinde çok önemlidir.

Obezite biyobelirteçleri hakkındaki mevcut kanıtları değerlendirmek için, hem yerleşik hem de yeni olan seçilmiş obezite ile ilgili biyobelirteçlerin rolünü ve obezite-semaforin ilişkisi bu bölümde ele alınmaktadır.

Glukoz-İnsülin Homeostazındaki Biyobelirteçler

Azalmış intrahepatik lipid içeriği ve insüline bağlı kas mikrovasküler çevresi, kilo kaybına eşlik eden gelişmiş insülin direncinin ana nedenleri gibi görünmektedir ⁽³⁾. Şu anda, metabolik risk

¹ Öğr. Gör. Dr, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, fatihkarahasanoglu_@hotmail.com

dokusu makrofaj birikiminin düzenleyicisi olarak tanımladı. Sema3E ve reseptörü Pleksin D1, obez fare modelinin yağ dokusunda indüklendiği gösterildi⁽³⁷⁾. Mejhert ve ark. Sema3C'yi kilo değişiklikleri ile düzenlenen yeni bir adipokin olarak tanımladı ve ekspresyonu, vücut ağırlığı, insülin direnci ve yağ dokusu morfolojisi ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini buldu⁽³⁸⁾. Kar ve ark. nutrisyon ve egzersiz tedavisi ile birlikte serum Sema-3E ve pleksin-D1 seviyelerinin değişimini araştıran çalışmalarında hafif kilolu bireyler ve 2. derece obez bireylerde diyet ve egzersiz tedavisi ile birlikte Sema-3E düzeylerinin anlamlı olarak değişmezken, 1. Derece obez bireylerin serum sema-3E düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir⁽³⁹⁾.

Sonuç

Kapsamlı klinik ve sosyo-ekonomik çabalara rağmen, obezite prevalansı dünyanın her ülkesinde artmaya devam etmektedir. Aynı zamanda, obezite ve ilişkili hastalıkların patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı ilerletmek için yeni biyobelirteçler hakkında önemli yeni kanıtlar ortaya çıktı. CRP, adiponektin ve leptin gibi obezite ile ilişkili biyobelirteçlerin hastalık riskinin değerlendirilmesindeki potansiyel rolüne dair farklı çalışmalardan gelen ilk veriler, genellikle uzun vadede sürdürülmedi. Bununla birlikte, "kişiye özel tıp" çağında, obeziteye özgü yeni biyobelirteçlere sürekli bir ilgi vardır. Bu bölümde, semaforinlerin rolünü ve bunların altında yatan mekanizmaları obezite ve adipoz inflamasyonu gibi metabolik bozukluklarda özetledik. Semaforin ailesi üzerine yapılan araştırmalar da biyobelirteç olarak kullanılıp-kullanılamayacağı hakkında fikirler sunmuştur. Son olarak, potansiyel biyobelirteçlerin, yerleşik metabolik risk faktörlerinin öngörülmesinin ötesinde terapötik etkilerini belirlemeyi amaçlayan çalışmalar da garanti edilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
2. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers* 2009;26:247–63.
3. Kusters YH, Schalkwijk CG, Houben AJ, Kooi ME, Lindeboom L, Op 't Roodt J, et al. Independent tissue contributors to obesity-associated insulin resistance. *JCI Insight* 2017;2.
4. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:1–17.
5. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017;23:804–14.
6. Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de Mesquita H, Jansen E, et al. Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 2014;134:612–21.
7. Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A, Delafontaine P. Interaction between insulinlike growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res* 2014;43:107–24.
8. Pramanik A, Ekberg K, Zhong Z, Shafqat J, Henriksson M, Jansson O, et al. C-peptide binding to human cell membranes: Importance of Glu27. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:94–8.
9. Cardellini M, Farcomeni A, Ballanti M, Morelli M, Davato F, Cardolini I, et al. C-peptide: a predictor of cardiovascular mortality in subjects with established atherosclerotic disease. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:395–9.
10. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270: 26746–9.
11. Schondorf T, Maiworm A, Emmison N, Forst T, Pflutzner A. Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. *Clin Lab* 2005;51:489–94.
12. Aleksandrova K, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, et al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2014;29:261–75.
13. Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal Paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251:759–62.
14. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of

- human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophysica Acta* 2005;1732: 96–102.
15. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253–61.
 16. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Jan;12:136–43.
 17. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005;24:1263–76.
 18. Castan-Laurell I, Dray C, Attane C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine* 2011; 40:1–9.
 19. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372: 425–32.
 20. Engin A. Diet-induced obesity and the mechanism of leptin resistance. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:381–97.
 21. Bluher S, Shah S, Mantzoros CS. Leptin deficiency: clinical implications and opportunities for therapeutic interventions. *J Investig Med* 2009;57:784–8.
 22. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Front Endocrinol* 2014;5:167.
 23. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004;304:1154–8.
 24. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300: 472–6.
 25. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1:e45.
 26. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:489–503.
 27. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking AP2. *Endocrinology* 2000;141:3388–96.
 28. Rhee EJ, Seo MH, Jeon WS, Won HK, Choi JH, Park SE, et al. The association of baseline adipocytokine levels with glycemic progression in nondiabetic Korean adults in 4 years of follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:501–7.
 29. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metaanalysis. *Lancet* 2010;375:132–40.
 30. Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon, T. Addressing the perfect storm: biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. *Clinical chemistry*, 2018; 64(1), 142–153.
 31. Worzfeld T, Offermanns S. Semaphorins and plexins as therapeutic targets. *Nature reviews Drug discovery*, 2014;13(8), 603–621.
 32. Xia J, Worzfeld T. Semaphorins and plexins in kidney disease. *Nephron*, 2016;132(2), 93–100.
 33. Lu Q, Zhu L. The Role of Semaphorins in Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(16), 5641.
 34. Liu, X.; Tan, N.; Zhou, Y.; Zhou, X.; Chen, H.; Wei, H.; Chen, J.; Xu, X.; Zhang, S.; Yang, G.; et al. Semaphorin 3A Shifts Adipose Mesenchymal Stem Cells towards Osteogenic Phenotype and Promotes Bone Regeneration In Vivo. *Stem Cells Int*. 2016, 2016, 2545214
 35. Liu, M.; Xie, S.; Liu, W.; Li, J.; Li, C.; Huang, W.; Li, H.; Song, J.; Zhang, H. Mechanism of SEMA3G knockdown-mediated attenuation of high-fat diet-induced obesity. *J. Endocrinol.* 2020, 244, 223–236.
 36. van der Klaauw AA, Crozier S, Mendes de Oliveira E, Stadler LKJ, Park S. et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell* 2019, 176, 729–742 e718.
 37. Schmidt AM, Moore K.J. The Semaphorin 3E/PlexinD1 axis regulates macrophage inflammation in obesity. *Cell Metab.* 2013, 18, 461–462.
 38. Mejhert N, Wilfling F, Esteve D, Galitzky J, et al. Semaphorin 3C is a novel adipokine linked to extracellular matrix composition. *Diabetologia* 2013, 56, 1792–1801
 39. Sezgin G, Kar F, Uslu S. The effect of nutrition and exercise training on irisin and semaphorin-3E levels in obese patients. *Archives of physiology and biochemistry*, 2020; 1-10.