

## OBEZİTE VE KEMOKİNLER

Emine YAĞCI<sup>1</sup>  
Cansu ÖZBAYER<sup>2</sup>  
Hülyam KURT<sup>3</sup>

### Giriş

Obezite, metabolizmada önemli endokrin ve metabolik görevler üstlenen yağ dokusunun normalden fazla olması ile karakterize olan, fizyolojik, hormonal, sistemik ve metabolik bir hastalıktır (1).

Obezitede adipoz doku nedeniyle meydana gelen inflamasyon, insülin duyarlılığını etkileyerek diyabet gelişimine neden olabilir. Beden yağ kitlesinin artması adipoz dokuda tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır ve böylelikle kronik inflamasyon tetiklenir (2, 3). Beden kitle indeksinin artması ile inflamatuvar düzenleyicilerin sentezi tetiklenir ve bu da obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olur (2).

Obezitenin, yağ dokusunda makrofajların gelişini sağlayarak inflamatuvar moleküller ürettiği, insüline duyarlı dokular ve  $\beta$  hücrelerinde patolojik değişiklikler yaptığı ve bu sayede kronik

inflamasyona neden olduğunu bilinmektedir (4). Diğer bir durum da, kronik aşırı besin alımının obezitede inflamasyon tetikleyici süreçleri tetiklemesidir. Aşırı miktarda glukoz, doymuş serbest yağ asidi ve lipid içeren diyetle beslenme, kemokin ve sitokin üretimini indükleyerek inflamasyon gelişimine neden olur (5).

Obezitenin temel nedeni, kalori alımı ile enerji harcaması arasındaki uzun süreli dengesizliktir ve bu da artan lipid depolanması ve yağ dokusu genişlemesi ile sonuçlanır. Yağ dokusu, iki ana hücre tipinden oluşur: adipositler ve stromovasküler mononükleer hücreler yani yerleşik lökositlerdir. Yağ dokusu, farklı işlevlere hizmet eden beyaz ve kahverengi formlarda oluşur (6).

Kahverengi yağ dokusunun (BAT) ana rolü, çevresel sıcaklık veya diyete yanıt olarak düzenlenmiş ısı üretimi süreci, yani adaptif termojenezdir. Adaptif termojenezin üç alt kategorisi vardır. Soğuğa maruz kalma, iskelet kasında titreme

<sup>1</sup> Arş.Grv.Dr, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, eminetsci@gmail.com

<sup>2</sup> Doç.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, cansu.ozbayer@ksbu.edu.tr

<sup>3</sup> Prof.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, hkurtayda@gmail.com

güçlü kemoatraktan moleküllerden biri olduğu bilinmektedir. CXCL8, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri, nötrofiller, monositler, T hücreleri ve NK hücrelerinin de dahil olduğu bir çok hücre tarafından üretilir (53).

IL-8 (CXCL8), in vitro olarak insan adipositleri tarafından da üretilir ve salgılanır. Normal glukoz toleransı olan obez kişilerde plazma IL-8 konsantrasyonlarının arttığı ve vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve tümör nekroz faktörü -  $\alpha$  sistemi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (17).

Son zamanlarda, CXCL8'in obeziteye bağlı astıma neden olduğu ve bunun ciddi doku iltihabına yol açabileceği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada Huh-7 hücrelerinin serbest yağ asidi (FFA) ile indüklenmesinin CXCL8'nin ekspresyonunu arttırdığı, başka bir çalışmada diyabetli yağlı karaciğer örneklerinden izole edilmiş primer pankreas preadipositlerinde ve farklılaşmış adipositlerde CXCL8 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir (17, 54).

## Sonuç

Küresel obezite salgınının acil ve uzun vadeli sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, obezite ve obezite ilişkili insülin direnci, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık komorbiditelerinin gelişimini destekleyen mekanizmaların anlaşılması önem arz etmektedir. Obeziteyi yönlendiren kronik inflamasyon, kemokin sistem tarafından büyük ölçüde desteklenir, bu da kemokinleri ve kemokin reseptörlerini obezite ile mücadele için çekici terapötik hedefler haline getirir.

## KAYNAKÇA

1. KESKİN S, SAYALI E, TEMELOĞLU E, et al. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2005; 25(5):636-641.
2. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu AÇ, et al. Yüksek Duyarlılık C-reaktif Protein (HSCR) ve Obezite İlişkisi. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry*, 2012; 10:1-7.
3. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*, 2005; 69(1):29-35.
4. Chadt A, Scherneck S, Joost H-G, et al. Molecular links between obesity and diabetes: "Diabesity". 2014.
5. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 2014; 105(2):141-150.
6. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*, 2013; 154(9):2992-3000.
7. Schulz TJ, Tseng Y-H. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochemical Journal*, 2013; 453(2):167-178.
8. Yao L, Heuser-Baker J, Barlic-Dicen J. Chemokine receptors on the defensive—the surprising role of CXCR4 in brown adipose tissue. *Receptors & Clinical Investigation*, 2015; 2.
9. Chawla A, Nguyen KD, Goh YS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 2011; 11(11):738-749.
10. Sun S, Ji Y, Kersten S, et al. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annual review of nutrition*, 2012; 32:261-286.
11. Arendt LM, McCreedy J, Keller PJ, et al. Obesity promotes breast cancer by CCL2-mediated macrophage recruitment and angiogenesis. *Cancer research*, 2013; 73(19):6080-6093.
12. Yao L, Herlea-Pana O, Heuser-Baker J, et al. Roles of the chemokine system in development of obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Journal of immunology research*, 2014; 2014.
13. Çağlar M, Kemokinler KE. Kemokin Reseptörleri ve İnflamasyon. *ANKEM Dergisi*, 2004; 18:164-168.
14. Ota T. Chemokine systems link obesity to insulin resistance. *Diabetes & metabolism journal*, 2013; 37(3):165.
15. Şentürk N. Kütanöz inflamasyon. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2013.
16. Özbayer C, Yağcı E, Kurt H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(2):27-36.
17. Xue W, Fan Z, Li L, et al. The chemokine system and its role in obesity. *Journal of cellular physiology*, 2019; 234(4):3336-3346.
18. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Current opinion in lipidology*, 2010; 21(3):172.
19. Surmi BK, Hasty AH. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall

- and adipose tissue. *Vascular pharmacology*, 2010; 52(1-2):27-36.
20. Morinaga H, Talukdar S, Bae EJ, et al. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes*, 2012; 61(2):346-354.
  21. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation*, 2006; 116(6):1494-1505.
  22. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *The Journal of clinical investigation*, 2006; 116(1):115-124.
  23. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *Journal of biological chemistry*, 2006; 281(36):26602-26614.
  24. Inouye KE, Shi H, Howard JK, et al. Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. *Diabetes*, 2007; 56(9):2242-2250.
  25. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue. *Diabetes*, 2008; 57(5):1254-1261.
  26. Kim E, Kim Y, Kim S, et al. Adipochemokines induced by ultraviolet irradiation contribute to impaired fat metabolism in subcutaneous fat cells. *British Journal of Dermatology*, 2018; 178(2):492-501.
  27. Saha A, Ahn S, Blando J, et al. Proinflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 signaling axis drives myc-induced prostate cancer in obese mice. *Cancer research*, 2017; 77(18):5158-5168.
  28. Huma ZE, Sanchez J, Lim HD, et al. Key determinants of selective binding and activation by the monocyte chemoattractant proteins at the chemokine receptor CCR2. *Science signaling*, 2017; 10(480).
  29. Arner E, Mejhert N, Kulyté A, et al. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity. *Diabetes*, 2012; 61(8):1986-1993.
  30. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF- $\alpha$ , monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*, 2012; 129(5):e1180-e1186.
  31. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Ramirez B, et al. Pro-inflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obesity surgery*, 2007; 17(11):1464-1474.
  32. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, et al. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011; 96(12):E2034-E2038.
  33. Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, et al. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF $\alpha$  in isolated mononuclear cells of older, obese adults. *The Journal of nutrition*, 2011; 141(6):1089-1094.
  34. Sukumar D, Partridge N, Wang X, et al. The high serum monocyte chemoattractant protein-1 in obesity is influenced by high parathyroid hormone and not adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011; 96(6):1852-1858.
  35. Gokulakrishnan K, Ranjani H, Weber MB, et al. Effect of lifestyle improvement program on the biomarkers of adiposity, inflammation and gut hormones in overweight/obese Asian Indians with prediabetes. *Acta diabetologica*, 2017; 54(9):843-852.
  36. Mendes EL, Andaki ACR, Brito CJ, et al. Waist circumference to height ratio predicts inflammatory risk in children. *Annals of human biology*, 2017; 44(4):303-308.
  37. Higa JK, Liu W, Berry MJ, et al. Supplement of bamboo extract lowers serum monocyte chemoattractant protein-1 concentration in mice fed a diet containing a high level of saturated fat. *British journal of nutrition*, 2011; 106(12):1810-1813.
  38. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003; 100(12):7265-7270.
  39. Pisano S, Catone G, Coppola G, et al. Different immune signature in youths experiencing antipsychotic-induced weight gain compared to untreated obese patients. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2017; 27(9):844-848.
  40. Keophiphath M, Rouault C, Divoux A, et al. CCL5 promotes macrophage recruitment and survival in human adipose tissue. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010; 30(1):39-45.
  41. Hachamdioglu DÖ, Zeybek C, Gök F, et al. Elevated urinary T helper 1 chemokine levels in newly diagnosed hypertensive obese children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2015; 7(3):175.
  42. Ahnstedt H, Roy-O'Reilly M, Spychala MS, et al. Sex differences in adipose tissue CD8+ T cells and regulatory T cells in middle-aged mice. *Frontiers in immunology*, 2018; 9:659.
  43. Baturcam E, Abubaker J, Tiss A, et al. Physical exercise reduces the expression of RANTES and its

- CCR5 receptor in the adipose tissue of obese humans. *Mediators of inflammation*, 2014; 2014.
44. Zhang T, Tseng C, Zhang Y, et al. CXCL1 mediates obesity-associated adipose stromal cell trafficking and function in the tumour microenvironment. *Nature communications*, 2016; 7(1):1-16.
45. Zhang Y, Kolonin MG. Cytokine signaling regulating adipose stromal cell trafficking. *Adipocyte*, 2016; 5(4):369-374.
46. Pedersen L, Olsen CH, Pedersen BK, et al. Muscle-derived expression of the chemokine CXCL1 attenuates diet-induced obesity and improves fatty acid oxidation in the muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2012; 302(7):E831-E840.
47. Nunemaker CS, Chung HG, Verrilli GM, et al. Increased serum CXCL1 and CXCL5 are linked to obesity, hyperglycemia, and impaired islet function. *Journal of Endocrinology*, 2014; 222(2):267-276.
48. Kurita K, Ishikawa K, Takeda K, et al. CXCL12-CXCR4 pathway activates brown adipocytes and induces insulin resistance in CXCR4-deficient mice under high-fat diet. *Scientific reports*, 2019; 9(1):1-12.
49. Hazan U, Romero IA, Canello R, et al. Human adipose cells express CD4, CXCR4, and CCR5 receptors: a new target cell type for the immunodeficiency virus-1? *The FASEB Journal*, 2002; 16(10):1254-1256.
50. Bachelier F, Ben-Baruch A, Burkhardt AM, et al. International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacological reviews*, 2014; 66(1):1.
51. Cannon B, Nedergaard J. Metabolic consequences of the presence or absence of the thermogenic capacity of brown adipose tissue in mice (and probably in humans). *International journal of obesity*, 2010; 34(1):S7-S16.
52. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert review of clinical immunology*, 2014; 10(5):593-619.
53. Lund BT, Ashikian N, Ta HQ, et al. Increased CXCL8 (IL-8) expression in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 2004; 155(1-2):161-171.
54. Gerst F, Wagner R, Kaiser G, et al. Metabolic cross-talk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*, 2017; 60(11):2240-2251.