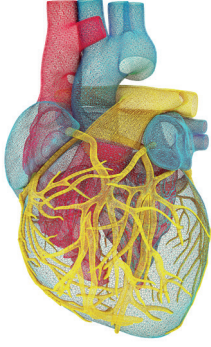


BÖLÜM 7



Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Patofizyolojisinde Adipoz Doku

Kadir İNTAŞ¹

| GİRİŞ

Adipoz doku, trigliseritler için yağ formundaki ana depolama alanı olarak hizmet eden özel bir bağ dokusudur ve genellikle tokluk dönemlerinde kan dolaşımındaki şilomikronlardan ve çok düşük yoğunluklu lipo-proteinlerden elde edilir (1). Yağ dokusu ayrıca leptin, rezistin ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi çeşitli hormonlar üreterek önemli bir endokrin organ olarak hizmet eder (2). Bununla birlikte adipositokin olarak adlandırılan bu hormonlar, Diyabetes Mellitus (DM) patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (3,4).

Adipoz doku yüksek derecede heterojenite gösterir (5). Bu heterojenite adipositlerin benzersiz hücresel özellikleri ve barındırdıkları çeşitli hücresel bileşimleri nedeniyle birçok açıdan yansır (6). Basitçe konumuna bağlı olarak, yağ dokusu birçok kategoriye ayrılabilir. Bunlar subkutan, viseral, supraklaviküler, anterior servikal, aksiller, anterior subkutan, supraskapular, supraspinal, ventral spinal, infraskapular, dermal, perikardiyal ve perirenal bölgelerdeki depoları içerir (7,8). Özellikle perikardiyal adipoz doku, kardi-

yovasküler hastalık patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir (9).

| ADİPOSITOKİNLER

Adipositler, adipositokinler olarak adlandırılan ve normal doku fonksiyonunu ve yapısal bütünlüğü değiştirebilen seri halde aktif moleküller üretir. Bunlar 3 alana ayrılır:

1. Yağ dokusu üretimi ile birlikte organ ve diğer dokular tarafından başlangıçta salgılanan büyüme hormonları (örn. TNF- α);
2. Beyaz yağ dokusunda salgılanan hormonlar ve yağ için depolama alanları olarak hareket edebilen adipositler (örn. Rezistin);
3. Leptin ve adiponektin gibi beyaz yağ dokusunun adipositleri tarafından özel olarak salgılanan hormonlar

| ADİPONEKTİN

Adiponektin yağ dokusunda bol miktarda bulunur; aynı zamanda tamamlayıcı ilişkili protein 30 (ACRP-30) olarak da bilinir (10). 247 amino asit kodlayan bir transkript içeren anti-ateroje-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bakanlığı Ağrı Diyadin İlçe Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, kadirintas@gmail.com

Adiponektin üretimi ve/veya salgılanması, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve PPAR- γ aktivatörleri tarafından arttırılır. Konsantrasyonu ayrıca TNF- α , glukokortikoidler ve cAMP tarafından azaltılır. İnflamatuar yanıtların yolunda bir inhibitör rolüne ek olarak, deneysel bir hayvan modelinde glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı reaksiyonlarının aktivitesini de arttırır. Adiponektin geninin kendisindeki ve/veya adiponektinin düzenleyici proteinlerini kodlayan genlerdeki genetik varyantlar, hipoadiponektinemi, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olabilir. Ayrıca, leptin gibi adiposit türevli hormonlar, gıda alımını ve sistemik yakıt metabolizmasını düzenler. Leptin reseptörü, çeşitli periferik dokularda ve en bol olarak enerji homeostazını düzenleyen beyinde salgılanır. Aynı zamanda sempatik sinir sisteminin aktivitesini korur ve nöroendokrin yollar da beslenme davranışını düzenler.

Rezistin (FIZZ3), rezistin benzeri moleküller veya FIZZ olarak adlandırılan yeni keşfedilen sistin açısından zengin salgı protein ailesinin bir üyesidir. FIZZ3 yağ dokusunda üretilir ve insülin etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Obezite ve insülin direncinin genetik hayvan modellerinde, rezistin konsantrasyonunun yükseldiği bulundu. Ayrıca, tiazolidindionlarla tedavi ile, rezistin mRNA ekspresyonu belirgin şekilde azaltır, bu da insüline hedef doku duyarlılığını geliştirir. Visfatinin ayrıca yakın zamanda, esas olarak hem insanların hem de farelerin viseral yağında üretilen yeni bir adipokin olduğu keşfedildi. Visfatin, insülin gibi etkilerini in vivo ve in vitro olarak uygulayarak insülin reseptörlerine bağlanıp aktive edebilir. İnflamasyon ve enerji metabolizmasında adipokinlerle ilgili çalışmalardan elde edilen çıkarım, visfatinin nikotinamid, fosforibosiltransferaz gibi davrandığını ve bunun da in vivo ve in vitro olarak IL-6 ve TNF- α 'yı arttırdığı gösterilmiştir.

TNF- α , obez hayvanların ve insanların yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilir. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetin indüklenmesinde rol oynar. Kardiyovasküler hastalık düzeyinde,

aterojenik sürecin ilerlemesinde ve endotel disfonksiyonunda TNF- α kritik bir rol oynar. Aynı zamanda adipositokinlerden olan IL-6, vaspin, ghrelin, apelin ve omentin gibi yeni mediatörlerde insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda tartışılmıştır.

Adipositokinler, vücudun beslenme durumu ile doğrudan ilişkilendirilebilir. Adipositokinlerin insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda özetlenmiştir. Adipositokinlerin dinamik katkısını muhtemelen glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı ile ilişkilendiren mekanizma, terapötik müdahalelerin geliştirilmesine ışık tutabilir ve daha sonra da hastalarda kardiyovasküler hastalıkların azalmasına neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. McQuaid SE., Humphreys SM., Hodson L, et al. Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids. *Diabetes*. 2010 Oct;59(10):2465-73. doi: 10.2337/db10-0678. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20682685; PMCID: PMC3279526.
2. Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. In *Archives of Medical Science* (Vol. 9, Issue 2, pp. 191-200). <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
3. Kocot, J., Dziemidok, P., Kielczykowska, M., et al. (2017). Adipokine profile in patients with type 2 diabetes depends on degree of obesity. *Medical Science Monitor*, 23, 4995-5004. <https://doi.org/10.12659/MSM.904318>
4. Lee, S. H. (2015). Adipokine profiles and metabolic health. In *Endocrinology and Metabolism* (Vol. 30, Issue 2, pp. 175-176). Korean Endocrine Society. <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.2.175>
5. Lee, M. J., Wu, Y., Fried, S. K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. In *Molecular Aspects of Medicine* (Vol. 34, Issue 1, pp. 1-11). <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.001>
6. Zhu, Y., Gao, Y., Tao, C., et al. (2016). Connexin 43 Mediates White Adipose Tissue Beiging by Facilitating the Propagation of Sympathetic Neuronal Signals. *Cell Metabolism*, 24(3), 420-433. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.005>
7. Zhang, Z., Shao, M., Hepler, C., et al. (2019). Dermal adipose tissue has high plasticity and undergoes reversible dedifferentiation in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 129(12), 5327-5342. <https://doi.org/10.1172/JCI130239>

8. Zhang, F., Hao, G., Shao, M., et al. (2018). An Adipose Tissue Atlas: An Image-Guided Identification of Human-like BAT and Beige Depots in Rodents. *Cell Metabolism*, 27(1), 252-262.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.004>
9. Lee, J. J., Pedley, A., Hoffmann, U., et al. (2018). Longitudinal Associations of Pericardial and Intrathoracic Fat With Progression of Coronary Artery Calcium (from the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 121(2), 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.10.006>
10. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., et al. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
11. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*. 1998 Mar 12;8(6):335-8. doi: 10.1016/s0960-9822(98)70133-2. PMID: 9512423.5
12. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000 Jun;20(6):1595-9. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1595. PMID: 10845877.
13. George, J., Patal, S., Wexler, D., et al. (2006). Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*, 92(10), 1420-1424. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.083345>
14. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003 Jun 12;423(6941):762-9. doi: 10.1038/nature01705. Erratum in: *Nature*. 2004 Oct 28;431(7012):1123. PMID: 12802337.
15. Long YC., Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *Journal of Clinical Investigation* 2006 Jul;116(7):1776-83. doi: 10.1172/JCI29044. PMID: 16823475; PMCID: PMC1483147.
16. Ceddia RB., Somwar R., Maida A., et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2005 Jan;48(1):132-9. doi: 10.1007/s00125-004-1609-y. Epub 2004 Dec 24. PMID: 15619075.
17. Sonnenberg GE., Krakower GR., Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research*. 2004 Feb;12(2):180-6. doi: 10.1038/oby.2004.24. PMID: 14981209.
18. Rothenbacher D., Brenner H., März W., et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal*. 2005 Aug;26(16):1640-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehi340. Epub 2005 Jun 2. PMID: 15932907.
19. Chi H., Messas E., Levine RA., et al. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1678-85. doi: 10.1161/01.CIR.0000142085.39015.31. Epub 2004 Sep 7. PMID: 15353494.
20. Yuhki K., Kawabe J., Ushikubi F. Fat, keeping the heart healthy? *Nature Medicine*. 2005 Oct;11(10):1048-9. doi: 10.1038/nm1005-1048. PMID: 16211035.
21. Chen H., Montagnani M., Funahashi T., et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Nov 7;278(45):45021-6. doi: 10.1074/jbc.M307878200. Epub 2003 Aug 27. PMID: 12944390.
22. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *Journal of Endocrinology*. 2004 Apr;181(1):1-10. doi: 10.1677/joe.0.1810001. PMID: 15072562.
23. Zurowski D., Koprowska B., Thor PJ. Rola leptyny w regulacji metabolizmu [The role of leptin in metabolic regulation]. *Folia Medica Cracoviensia*. 2001;42(1-2):83-93. Polish. PMID: 11712329.
24. Kline AD., Becker GW., Churgay LM., et al. Leptin is a four-helix bundle: secondary structure by NMR. *FEBS Letters*. 1997 Apr 28;407(2):239-42. doi: 10.1016/s0014-5793(97)00353-0. PMID: 9166907.
25. Bęłtowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor*. 2006 Jun;12(6):RA112-9. Epub 2006 May 29. PMID: 16733497.
26. Holz GG., Habener JF. Signal transduction crosstalk in the endocrine system: pancreatic beta-cells and the glucose competence concept. *Trends in Biochemical Sciences*. 1992 Oct;17(10):388-93. doi: 10.1016/0968-0004(92)90006-u. PMID: 1455507; PMCID: PMC2925193.
27. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2003 Dec;24(4):225-53. doi: 10.1016/j.yfrne.2003.10.001. PMID: 14726256.
28. Söderberg S., Ahrén B., Stegmayr B., et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke*. 1999 Feb;30(2):328-37. doi: 10.1161/01.str.30.2.328. PMID: 9933268.
29. Söderberg S., Ahrén B., Jansson JH., et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine*. 1999 Oct;246(4):409-18. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00571.x. PMID: 10583712.
30. Wallace AM., McMahon AD., Packard CJ., et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3052-6. doi: 10.1161/hc5001.101061. PMID: 11748099.
31. Schulze PC., Kratzsch J., Linke A., et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003 Jan;5(1):33-40. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00177-0. PMID: 12559213.
32. Paolisso G., Tagliamonte MR., Galderisi M., et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension*. 2004 Sep 21;110(12):1678-85. doi: 10.1161/01.CIR.0000142085.39015.31. Epub 2004 Sep 7. PMID: 15353494.

- pertension*. 1999 Nov;34(5):1047-52. doi: 10.1161/01.hyp.34.5.1047. PMID: 10567180.
33. Wold LE., Relling DP., Duan J., et al. Abrogated leptin-induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension: role of Jak/STAT pathway. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):69-74. doi: 10.1161/hy0102.100777. PMID: 11799081.
 34. Nickola MW., Wold LE., Colligan PB., et al. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):501-5. doi: 10.1161/01.hyp.36.4.501. PMID: 11040226.
 35. Illiano G., Naviglio S., Pagano M., et al. Leptin affects adenylate cyclase activity in H9c2 cardiac cell line: effects of short- and long-term exposure. *American Journal of Hypertension*. 2002 Jul;15(7 Pt 1):638-43. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02925-4. PMID: 12118913.
 36. Berndt J., Klötting N., Kralisch S., et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2911-6. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2911. PMID: 16186392.
 37. Xie H., Tang SY., Luo XH., et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcified Tissue International*. 2007 Mar;80(3):201-10. doi: 10.1007/s00223-006-0155-7. Epub 2007 Mar 5. PMID: 17340225.
 38. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk JE., Juliar BE., et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Nov;88(11):5452-5. doi: 10.1210/jc.2002-021808. PMID: 14602788.
 39. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004 Oct;61(19-20):2485-96. doi: 10.1007/s00018-004-4083-2. PMID: 15526156.
 40. Verma S., Li SH., Wang CH., et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):736-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49. Epub 2003 Jul 21. Erratum in: *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2254. PMID: 12874180.
 41. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Jan;111(2):173-4. doi: 10.1172/JCI17605. PMID: 12531870; PMCID: PMC151884.
 42. Steppan CM., Bailey ST., Bhat S., et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307-12. doi: 10.1038/35053000. PMID: 11201732.
 43. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1487-93. doi: 10.1161/01.cir.92.6.1487. PMID: 7664431.
 44. Tapper H., Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000 Oct 1;96(7):2329-37. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.7.2329> PMID: 11001879.
 45. Tracey KJ., Beutler B., Lowry SF., et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986 Oct 24;234(4775):470-4. doi: 10.1126/science.3764421. PMID: 3764421.
 46. Shuldiner AR., Yang R., Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 1;345(18):1345-6. doi: 10.1056/NEJM200111013451814. PMID: 11794158.
 47. Harrison GA., Wedlock DN. Marsupial cytokines. Structure, function and evolution. *Developmental and Comparative Immunology*. 2000 Jul;24(5):473-84. doi: 10.1016/s0145-305x(00)00010-0. PMID: 10785272.
 48. Perez C., Albert I., DeFay K., et al. A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-to-cell contact. *Cell*. 1990 Oct 19;63(2):251-8. doi: 10.1016/0092-8674(90)90158-b. PMID: 2208285.
 49. Stephens JM., Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *Journal of Biological Chemistry*. 1991 Nov 15;266(32):21839-45. PMID: 1939208.
 50. Cnop M., Welsh N., Jonas JC., et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005 Dec;54 Suppl 2:S97-107. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.s97. PMID: 16306347.
 51. Elahi M., Asopa S., Matata B. NO-cGMP and TNF-alpha counter regulatory system in blood: understanding the mechanisms leading to myocardial dysfunction and failure. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007 Jan;1772(1):5-14. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.09.002. Epub 2006 Sep 12. PMID: 17045464.
 52. Azzawi M., Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovascular Research*. 1999 Sep;43(4):850-9. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00138-8. PMID: 10615412.
 53. Sumikawa H., Fukuhara K., Suzuki E., et al. Tertiary structural models for human interleukin-6 and evaluation by a sequence-structure compatibility method and NMR experimental information. *FEBS Letters*. 1997 Mar 10;404(2-3):234-40. doi: 10.1016/s0014-5793(97)00115-4. Erratum in: *FEBS Lett* 1997 Jul 14;411(2-3):395. PMID: 9119070.