

YAĞ HÜCRESİNDEN SALGILANAN MADDELER, REZİSTİN VE İNSÜLİN DİRENCİ

Ahmet Ergün*

ÖZET

Yağ dokusu vücutta depolanmış en büyük enerji kaynağıdır ve bu depolanmış enerji dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon yağ hücresine etki eden hormonlardır. Yağ hücresinden leptin, Acrp30, TNF α , adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör, transforming büyüme faktörü β , anjiotensinojen, metalotionin ve resistin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır. Resistin insülin direnci oluşturan obezite ve tip-2 diyabet ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır. Tip-2 diyabet endüstrileşen toplumlarda giderek artan, diğer diyabetlere göre daha yaygın, insülin direnci gelişen, başlangıçta da, pankreas β -hücre hipersekresyonu ile karakterize bir hastalıktır. Resistin glikoz toleransını ve insülinin etkisini bozar ve hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığı azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur.

Anahtar Kelimeler: Yağ Hücresi, Resistin, İnsülin Direnci.

SUMMARY

Adipocytes Secreting Substances, Resistin and Insulin Resistance

Adipose tissue is the body's largest fuel store. This energy storage to mobilization within adipocytes is regulated by hormonal signals, including insulin, catecholamines and glucocorticoids. Adipocytes secrete several substances such as leptin, Acrp30, TNF α , adipsin, IL-6, plasminogen activator-inhibitor, transforming growth factor β , angiotensinogen, metallothionein and resistin. Resistin might contribute to peripheral insulin sensitivity and insulin resistance. Type 2 diabetes characterized by target-tissue resistance to insulin, is epidemic in industrialized societies and is strongly associated with obesity. Resistin is a potential link between obesity and insulin resistance.

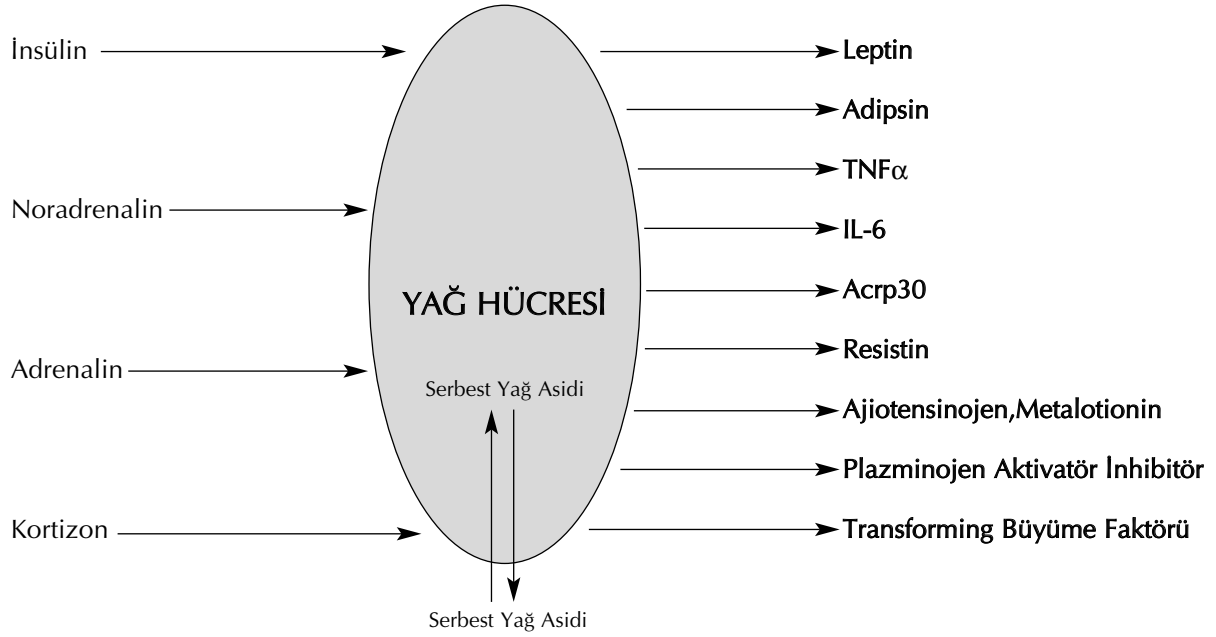
Key Words: Adipocyt, Resistin, Insulin Resistance

Yağ Hücresinden Salgılanan Maddeler:

Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu enerji açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma geçebilecek şekilde (trigliserit halinde) depolanmıştır. Enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı maddelerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir (Şekil-1). İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon yağ hücresine etki eden hormonlar arasında sayılabilir (1,2). İnsülin hücrelerde lipogenezi hızlandırırken diğerleri lipolizi aktive ederler. Yağ hücresinden

salgılanan **leptin**'in keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkileyen bir periferik sinyal olarak leptin'i oluşturduğu bulundu (2,3). Çünkü leptin'in reseptörü en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkez hipotalamusta yer almaktadır (3,4). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak ta görev yapmaktadır (Şekil-1). Yağ hücresinden leptin den başka **Acrp30** (adiponektin, adipoQ), TNF α , adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, metalotionin, resistin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (1-5).

* Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.



Şekil-1: Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan maddeler.

Salgılanan bu sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar. Leptin, Acrp30 ve resistin sadece yağ dokusunda bulunurken yağ hücresinde bulunan TNF α ve IL-6 lenfositler ve makrofajlardan da salgılanır. Obezlerde leptin, resistin, TNF α ve IL-6 plazma düzeyi artarken Acrp30 azalmaktadır. Resistin, TNF α glukoz karşı toleransı bozarken leptin ve Acrp30 hipoglisemi oluşturmaktadır (1,4).

Leptin, yağ hücresinden salgılanan negatif feedback ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayıp enerji harcanmasını artıran hormondur. Etkisini hipotalamus arkuata nukleusları(ARN), ventromedial(VMN) ve dorsomedial(DMN) hipotalamusta bulunan reseptörü(Ob-Rb) aracılığı ile etkin olur ve nöropeptit-Y(NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (Şekil-2). Leptinin yağ hücresinden salgılanması vücut yağ miktarıyla orantılıdır (6-9).

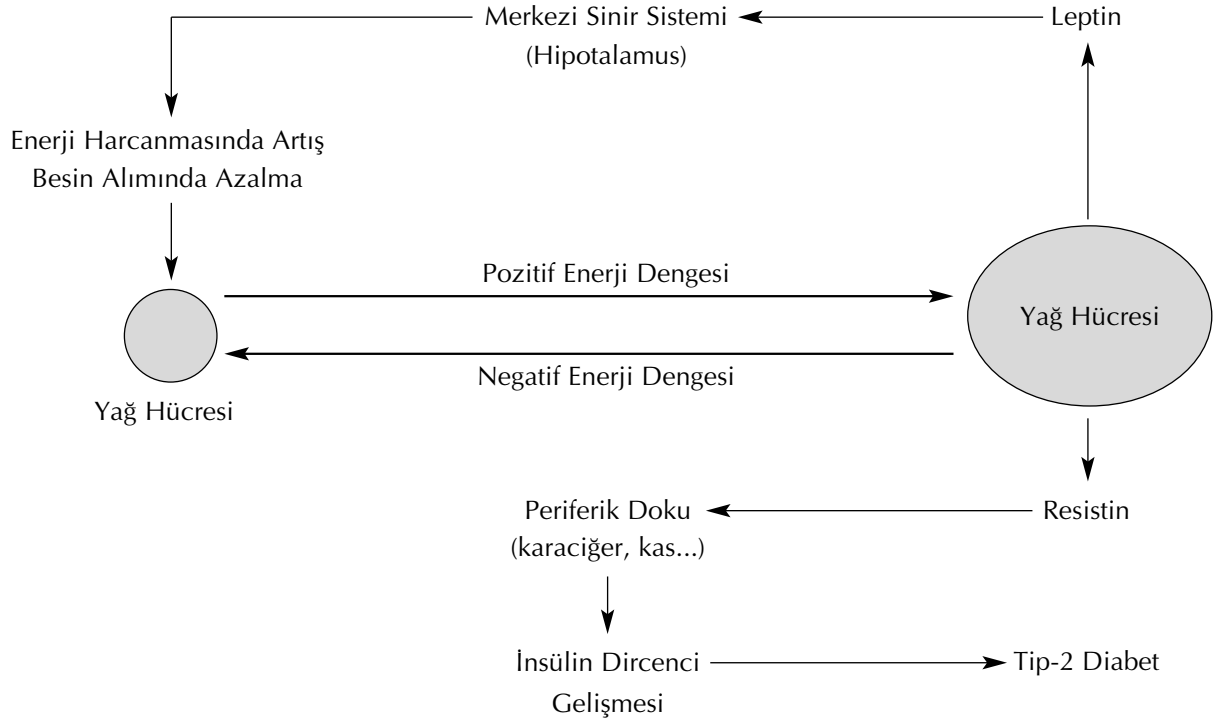
Acrp30, yağ hücresinden salgılanan kompleman C1'e benzeyen, serumda bulunan, insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. Invivo, kronik uygulamalarda, Acrp30 enjeksiyonları plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Acrp30'un insülin direncini bir çok dokuda düzeldiği de saptanmıştır (1).

TNF α yağ hücresinden salgılanır, yağ hücre sayısını ve volümünü düzenler. TNF α apoptotik etkilidir ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumunda etkin olur, obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde TNF α plazma seviyesi düşüktür (1,9,10)

IL-6, bir çok immün hücre(fibroblast, endotel hücre, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretilen sitokin dir. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar. Visseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kez daha fazla IL-6 üretir (1).

Resistin

Resistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan hormondur. Resistinin invivo ve invitro uygulanması ile insülin direnci oluşur (Şekil-2). Obezite ve Tip-2 diabet ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır (1,10,11). Memeli kan serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyetle ilgili obez farelerde, 8 hafta da resistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db resistin düzeyi yüksektir. Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (1).



Şekil 2: Resistin ve leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve tip-2 diabet ilişkisi.

Resistin, antidiabetik ilaç thiazolidinedione(TZD)lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde(Araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiabetik etkili bir ilaçtır (1, 11). TZD'nin fonksiyonel özellikleri :

- 1- Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir,
- 2- Peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPAR α) affinitesini artırır
- 3- İnsüline hassasiyeti düzenler (1,12).

TZD ile resistin antidiabetik etkiyi birlikte gen ekspresyonu azaltarak yaparlar. PPAR γ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür (11). TZD'nin antidiabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür (12).

3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı(transportu), belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur (11,13). 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar (11,12). Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra ve 2-deoksiglukoz alımı ölçümleri yapılarak 3T3-L1 hücrelerinin fonksiyonu ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etkinin resistin-antiserum ile insüline rağmen glukoz alımını azalttığı görülmüştür(12,13). 3T3-L1 yağ hücresinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, antidiabetik TZD uygulamasının down regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı invivo gösterilmiştir (1,12). TZD hedef dokuda invivo insüline hassasiyeti, PPAR γ 'a yüksek yatkınlık (affinite) sağlayarak artırır (14).

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir (1).

1- Steppan ve gurubu, 1998'de, FIZZ1olarak resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır.

2- 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından **resistin** adı; resistin, FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle, seçilmiştir.

Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114-amino asitli polipeptit, mRNA'ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir, 11.cys artığı içeren, 94 amino asitli poli peptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir (1,15).

Resistin'in intra peritoneal(IP) enjeksiyonları farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve serum insülin düzeyini düşürdüğü böylece insülin direncini azalttığı görülmüştür (16). Resistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (17).

Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epidimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Obezitenin derecesi ile yağ hücresi resistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (1).

İnsülin Direnci

Bir hormona direnç oluşması 4 şekilde olabilir:

- 1- Reseptör duyarlılığının azalması
- 2- Reseptör yapımında genetik bozukluk
- 3- Antireseptör antikor oluşması,
- 4- G protein yapımında bir bozukluk olması

İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer,iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir (18). İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir. Gerçekte, insülin reseptör sayısı azalmıştır

ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Günlük insülin gereksinimi 100 Ü üzerine çıkmış ise kullanılan insülin'e karşı klinik direnç söz konusu olabilir (18,19). İnsülin direnci tip-2 diabet patogenezinde anahtar faktördür ve dislipidemi, hipertansiyon, atheroskleroz gelişimi de bu hastalarda kofaktördür. İnsülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler sorumludur. Daha çok visseral ve deri altı yağ dokusu gibi hedef hücrelerde insülin reseptör defekti oluşması sonucu insülin direnciyle karşılaşılır. Obezlerde insülin direnci orta derecededir ve glukoz hassasiyet azalmıştır. Düşük kalorili bir diyet ve egzersizle insülin düzeyi düşer, reseptör sayısı artar ve insüline direnç azalır. Orta derece bir insülin direnci oluşumu tip-2 diyabet, akromegali, aşırı steroid alımı, acanthosis nigricans ile birlikte de olabilir. Çalışmalarda fruktoz diyeti ile obezite oluşturulmuş sıçan modellerinin hepsinde insülin direnci gelişmiştir(15). Bu sıçanlarda normal sıçanlara göre hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, plazma serbest yağ asidi artışı, hipertansiyon, yağ hücre sayısında artma, epididimit genişlemesi olmuştur(15).

Obezite ve insülin direnci arasında yüksek bir korelasyon vardır. Obezde insülin direnci gelişmişse kesinlikle çok faktörlü, çok geni ilgilendiren bir hastalık söz konusudur (1,15).

Resistin, Tip-2 Diabet ve İnsülin Direnci İlişkisi

Tip-2 diabet endüstrileşen toplumlarda giderek artan, tüm diyabetlerin %50-90 nını oluşturan, diğer diyabetlilere göre daha yaygın, insülin direnci gelişen, pankreas β -hücre hipersekresyonu ile karakterize bir hastalıktır (15).Tip-2 diabet ikiyüz yıl önce sık görülen hastalık olarak tanımlandı fakat görülme sıklığı son yıllarda patlayıcı tarzda artmakta olan bir hastalıktır. Bu hastalıkda glikoz toleransı bozulmuştur, insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır (1,11,15,16). Hastalıkda daha sonra, komplikasyon olarak metabolik bozukluklar, hipertansiyon ,dislipidemi, periferik vasküler, kardiovasküler, ve serebro vasküler hastalıklar gelişme riski vardır. Hastalığın gelişmesinde enerji dengesindeki kalori fazlalığı, fiziksel inaktivite büyük rol oynamaktadır (16,19,20).

Genetik ve diyetle bağlı obezitede resistin sekresyonu artmaktadır. Resistin enjeksiyonları glukoz toleransı ve insülinin etkisini bozduğu görülmüştür. Yine bu hücrelerde resistin glukoz alımını ve insüline hassasiyeti azaltmaktadır. Yine ob/ob ve db/db farede TZD tedavisinden sonra resistin azalması olduğu görülmüştür (1,16, 20).

Diyete bağlı obez fare modelinde resistin antikorları verilmesi insülin direncini ve hiperglisemiye düzelttiği ve eksojen insülin'e hassasiyeti artırdığı görülmüştür. Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (1,16).

16,5 mg kadar resistin(Rekombinant resistin) İP enjeksiyonundan 15 dk sonra plazma seviyesinde artış olduğu, 30-60 dk sonra resistin seviyesi en üst düzeye yükseldiği, sonra azalmaya başladığı, 4 saat sonra hala yüksek düzeyde bulunduğu ve bu sırada glukoz toleransında kan glukozunun pik yaptığı görülmüştür (1).

Resistin ile ilgili henüz bilinmeyen ve açıklanması gereken bir çok soru akla gelmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır.

- Fare ve insan enerji metabolizmaları farklıdır. Acaba resistin fizyolojisinde de farklılıklar var mıdır?
- Resistin gen mutasyonu, İnsülin direnci ve tip-2 diabet, genetik etki altında kalabilmektedir mi?
- Resistin kromozomları ile insan homoloğu obezite, insülin direnci veya diabet ne derece ilişkilidir?
- Resistin insülin sinyaline nasıl karışmaktadır?
- Kaslarda, karaciğerde ve diğer insüline hassas dokularda resistin reseptörü var mıdır?

Sonuçta resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin obezite ve tip-2 diabet ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezini inhibe eder.

KAYNAKLAR

1. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23
2. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene, *Diabetes* 1996 45: 1455-1462
3. Auwerx J, Steals B. Leptin, *The Lancet* 1998 351: 737-42
4. Ergün A, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 19(2):130-136 1999
5. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiological Reviews* 1999 79: 451-480
6. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus, *Diabetes* 1999 48:823-833
7. Friedman JM, Halaas J, 'leptin and the regulation of body weight in mammals' *Nature* 1998, 395:763-770
8. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting *Nature* 1996, 382: 382
9. Gülle K, Karagöz E. Leptinler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000 20: 112-121
10. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- function. *Nature* 1997; 389(9): 610-614
11. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193
12. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 500:60-63
13. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 507: 105-108
14. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- α action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202
15. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001, 345(18): 1345-1346
16. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001, 409: 307-312
17. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001; 505:147-150
18. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, *Hacettepe-Taş*, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241
19. DeFronzo RA, *Current Management of Diabetes Mellitus*. Mosby a Times Mirror Company 1998: 59-60
20. Juan CC, Au LC, Fang LC, Kang VS, Ko YH, Kuo SF, HSU YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochemical and Biophysical research communications* 2001; 289(5): 1328-1333