

Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü

Mechanisms underlying obesity associated oxidative stress: the role of leptin and adiponectin

Obezite başta aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, osteoartrit, respiratuvar ve gastrointestinal sistem bozuklukları ve bazı kanser türleri ile ilişkisi olduğu saptanan ve dünya genelinde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı problemidir (1). Birçok çalışmada obezitenin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmesine rağmen, obez kişilerdeki artmış kardiyovasküler riskin mekanizması halen net olarak aydınlatılamamıştır (2). Ancak artan kanıtlar, obezite ile ilişkili kardiyovasküler riskten sorumlu temel mekanizma olarak aşırı yağ depolanmasının tetiklediği kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stresi işaret etmektedir (2, 3).

Oksidatif stres, oksidan ve anti-oksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkarak organizmada hücrel hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir ve birçok hastalığın patogenezinde kritik öneme sahip bir olaydır (4). Obezite de barındırdığı kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak "artmış kronik oksidatif stres durumu" olarak tanımlanmış bir hastalık sürecidir (3). Obezite ile ilişkili oksidatif stres artışının mekanizması için ileri sürülen nedenlerden birisi obezitenin miyokardın metabolik ve mekanik iş yükünü arttırmasıdır. Miyokarda artmış oksijen tüketiminin negatif sonucu olarak mitokondriyal respirasyon artmakta ve bu durum reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (5, 6). Öne sürülen ikinci mekanizma ise geniş vücut kütlelerinden kaynaklanan basınç nedeniyle ortaya çıkan progresif ve kümülatif hücre zedelenmesidir. Hücre zedelenmesi, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına yol açar ve bu durum dokularda reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasına neden olabilir (5, 6). Diğer olası mekanizmalardan birisi de doğrudan diyetle ilişkilidir. Nutrisyonel obezite, obezitenin en sık nedenlerinden birisidir ve diyetle antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda aşırı miktarda serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna yol açarak oksidatif stresi indükleyebilir (5). Bu mekaniz-

malara ek olarak, yeni çalışmalar obezite ile ilişkili oksidatif stresin en önemli nedenlerinden biri olarak yağ dokusunun moleküler özelliklerini ön plana çıkarmaktadır (3, 7).

Geçmişte sadece enerji ve yağda eriyen vitaminler için depo görevi gördüğü düşünülen yağ dokusunun günümüzde parakrin, otokrin ve hatta endokrin özellikleri olan bir organ olduğu kanıtlanmıştır (8, 9). Adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan ve adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen moleküllerin vücutta kronik inflamasyon ve artmış oksidatif strese yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir. Özellikle bazı adipositokinlerin başta ateroskleroz olmak üzere hipertansiyon, insülin direnci ve diyabet gibi hastalık süreçlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırladıkları ileri sürülmektedir (3, 8, 9). Bu moleküller arasında tüm dikkatler özellikle Leptin ve Adiponektin adlı iki major adipositokin üzerinde yoğunlaşmaktadır (2, 3, 10).

Leptin, Ob geni tarafından kodlanan ve vücutta hipotalamus üzerinden termogenez ve beslenmeyi düzenleyen bir hormon olup, obez kişilerde adiposite derecesi ile doğru orantılı olarak yüksek seviyede salınım özelliği göstermektedir. Leptinin immün hücre aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar sitokin salınımını tetiklediği, vasküler proliferasyon, anjiyogenez ve vasküler kalsifikasyona yol açtığı, sempatik aktivasyon ve endotelin salınımını artırarak endotel disfonksiyonuna sebep olduğu, dolayısıyla da aterosklerotik süreçte aktif rol oynayan moleküllerden bir tanesi olduğu ileri sürülmektedir (11-13). Adiponektin ise insan vücutunda apM1 geni tarafından kodlanan ve kollajen 8, kollajen 10 ve kompleman C1q ile yüksek oranda yapısal benzerlik gösteren bir proteindir. Bu yüzden gelatin bağlayıcı protein, adiposit kompleman ile ilişkili protein veya AdipoQ olarak da isimlendirilmiştir (13). Leptin molekülünün pro-inflamatuvar ve aterojenik saldırgan etkilerinin aksine adiponektinin anti-inflamatuvar, anti-aterojenik ve insülin duyarlılığını artıran koruyucu bir molekül olduğu ve her iki molekül arasındaki dengenin aynı zamanda kardiyovasküler ve metabolik dengenin de belirleyicisi olduğu iddia edilmektedir (14, 15). Bununla birlikte, iki molekül arasında-

ki dengenin olumlu ya da olumsuz yönde bozulmasını tetikleyen olaylar zincirinin ne olduğu veya her iki molekülün hangi mekanizma ile olumlu ya da olumsuz etkilere yol açtıkları konusu da birçok araştırmancının odak noktasıdır (13-15). Oksidatif stres, bu dengenin bozulmasına yol açan ana nedenlerden birisi olarak suçlanmaktadır (16). Bununla birlikte her iki molekül arasındaki dengenin özellikle hiperleptinemi lehine bozulmasının oksidatif stresi indükleyebileceği de ileri sürülmektedir (17-19).

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan "Vücut kitle indeksine göre Leptin ve Adiponektin Seviyeleri ve bunların Oksidatif Parametrelerle İlişkisi" başlıklı çalışmada, yazarlar, özellikle bu konuyu irdelemek amacıyla leptin ve adiponektin düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve oksidatif parametreler ile olan ilişkisini incelemişlerdir (20). Çalışmaya hipertansiyonu, diyabeti ve hiperlipidemisi olmayan sağlıklı toplam 87 hasta alınmış ve hastalar vücut kitle indeksine göre >35 kg/m² (Grup 1), 25-30 kg/m² (Grup 2) ve <25 kg/m² (Grup 3) şeklinde gruplandırılarak, 3 grup arasında leptin, adiponektin düzeyleri, Total antioksidan kapasite (TAK), Total oksidan kapasite (TOK) ve oksidatif stres indeksi (OSI) karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, TAK düzeyi grup 1'de en düşük, grup 3'de ise en yüksek, TOK ise grup 1'de grup 2 ve 3'e göre daha yüksek bulunmuştur. Oksidatif stres indeksi grup 2 ve 3'de benzer, grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Leptin düzeylerinde grup 1'den grup 3'e doğru azalış, adiponektin seviyelerinde ise artış izlenmiştir. Leptin seviyeleri ile TOK, OSI, VKİ ve Bel çevresi arasında pozitif yönde korelasyon izlenirken, boy, kilo ve TAK arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Adiponektin seviyeleri ile kilo, VKİ, Bel çevresi ve kan şekeri arasında negatif yönde korelasyon izlenirken oksidatif parametreler ve adiponektin arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda yazarlar, VKİ' de artış ile birlikte leptin düzeylerindeki artma ve adiponektin düzeylerinde azalma olduğunu ve meydana gelen bu değişikliklerin sorumlusunun oksidatif stres artışı olabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak çalışmadaki bulgulardan yazarların da vurguladığı şekilde "VKİ'deki artışın tetiklediği leptin artışının veya adiponektin azalışının TOK ve OSI'deki artıştan sorumlu olabileceği" sonucu da çikartılabilir. Bu nedenle çalışma, hiperleptineminin mi oksidatif stresi indüklediği yoksa oksidatif stres artışının mı leptin düzeylerinde artışa ve adiponektin düzeylerinde azalışa yol açtığının irdelenmesi açısından dikkat çekicidir (20).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, leptinin mikrovasküler endotel hücreleri, inflamatuvar hücreler ve diğer hücre tiplerinde intrasellüler reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olduğunu ve bazı antioksidan ajanların leptinin bu etkilerini önleyebileceğini saptamıştır (17-19). Hayvan deneylerinde dışarıdan leptin infüzyonu ile oksidatif stres belirteçlerinde artma, antioksidan enzimlerde ise azalma olduğu belirlenmiştir. Leptinin serbest yağ asidi oksidasyonu ve lipid peroksidasyonunu tetikleyerek bu etkilere yol açtığı ve reaktif oksijen ürünlerinin de leptinin vücuttaki diğer etkilerinin ortaya çıkması için tetikleyici sinyalleri taşıyan ikincil haberciler olduğu ileri sürülmektedir (17). Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan çalışmada özellikle çok değişkenli lineer regresyon analizinde leptin

düzeylerinin TOK ve OSI ile diğer parametrelerden bağımsız olarak ilişki gösterdiğinin bulunması, obezite ile ilişkili artmış oksidatif stres sürecinde leptin molekülünün aktif rolünü bir kez daha destekler niteliktedir (20).

Adiponektin ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise oksidatif stres artışı ile adiponektin seviyeleri arasında negatif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir (16, 21). Dışarıdan adiponektin verilmesinin endotel hücrelerinde reaktif oksijen ürünlerini azaltabileceği ve iskemi-reperfüzyon modeli ile yaratılan oksidatif-nitrozatif stresin adiponektin verilmesi ile azaltılabileceği ileri sürülmektedir (22). Tüm bu bulgular, obez kişilerde özellikle leptin ve adiponektin arasındaki dengenin aynı zamanda oksidan ve anti-oksidan sistemler arasındaki dengeyi de yansıtabileceğini düşündürmektedir. Yeni çalışmalar, bu dengenin biyokimyasal göstergesi olarak leptin/adiponektin oranına dikkat çekmekte ve bu oranın potansiyel bir aterosklerotik indeks olabileceğini işaret etmektedir (15, 16). Yazarlarımızın bu bakış açısıyla; mevcut çalışma düzenekleri içerisindeki hasta sayısını artırarak leptin/adiponektin oranı ile oksidatif parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirebilecekleri bir analiz veya özellikle "oksidatif stres mi adipositokin salınımını değiştiriyor?" sorusuna yönelik olarak da anti-oksidan tedavi sonrasında leptin/adiponektin oranı ile oksidatif parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyebilecekleri ileriye dönük bir çalışma planlamalarının literatüre oldukça önemli bilgiler kazandırabileceği inancındayım.

Teoman Kılıç
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Umuttepe
Merkez Yerleşkesi, Kocaeli, Türkiye

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. WHO Consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Tech Rep Series no 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
2. Musaad S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 98-114.
3. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-7.
4. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47: 372-81.
5. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci* 2006; 19: 62-5.
6. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1159-64.
7. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 400-18.
8. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010 ; 316: 129-39.
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
10. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-9.

11. Kılıç T. Is leptin an independent risk factor for development of left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients? *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 347-9.
12. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 269-75.
13. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173-80.
14. Satoh N, Naruse M, Usui T, Tagami T, Suganami T, Yamada K, et al. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 2488-90.
15. Koebnick C, Shaibi GQ, Kelly LA, Roberts CK, Lane CJ, Toledo-Corral C, et al. Leptin-to-adiponectin ratio as independent predictor of insulin sensitivity during growth in overweight Hispanic youth. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: RC13-6.
16. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
17. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
18. Stefanovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Bogavac-Stanojevic N, Bujisic N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 156-63.
19. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-9.
20. Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. Vücut kitle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 391-6.
21. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55: 1840-6.
22. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; 115: 1408 -16.