

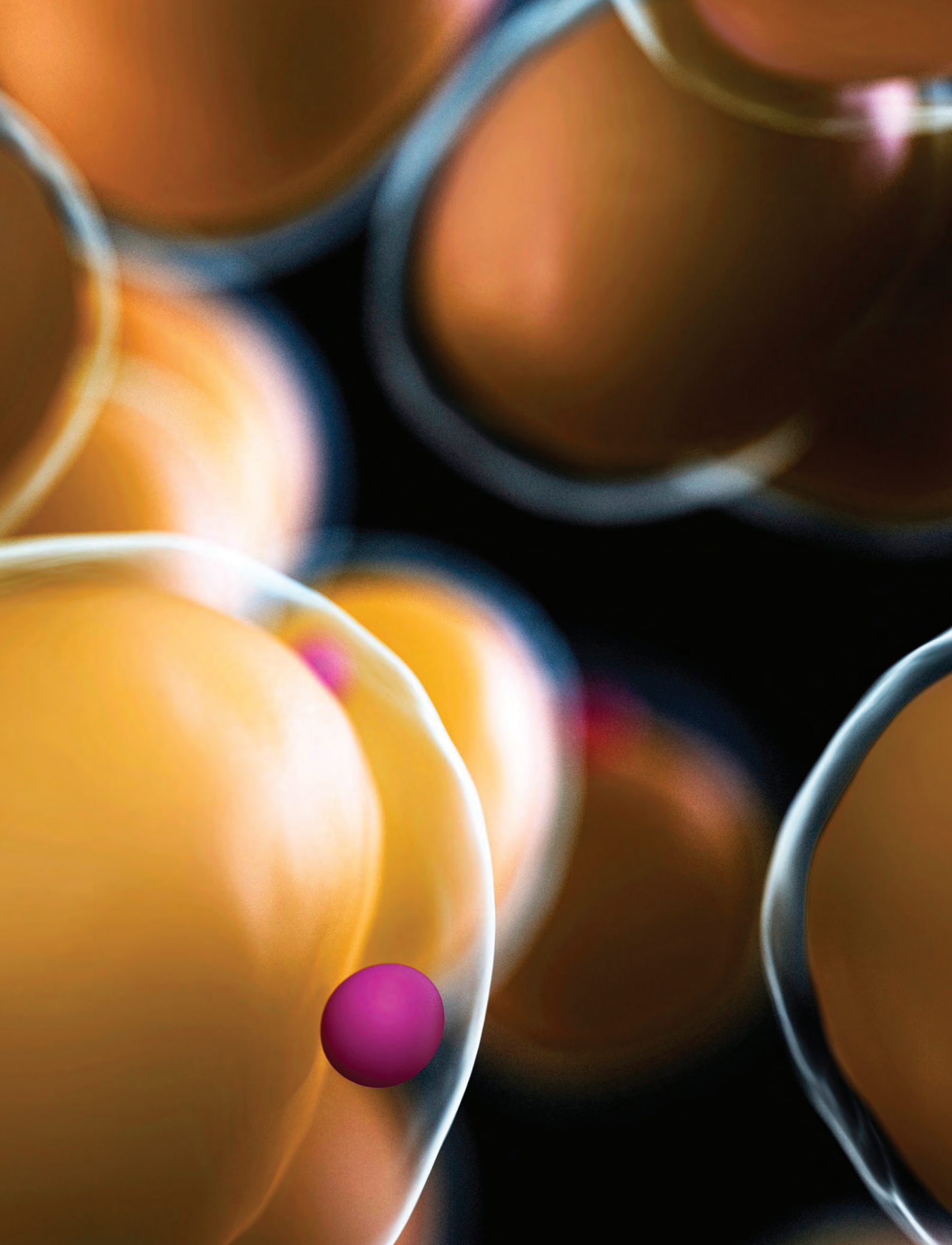
kahverengi YAĞ DOKUSU

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu [Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı
Aşlı Sena Karanfil [Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı

Son yıllarda tüm dünyada yaygın bir hastalık hâline gelen obeziteye karşı bilim insanları yeni ve alternatif yaklaşımlar geliştirmeye çalışıyor.

Bu yaklaşımlardan en güncel olanı vücudun kendi enerji metabolizmasını devreye sokarak, herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan kilo kaybının gerçekleştirilmesi.

Günümüzde bu konuda en büyük potansiyel yetişkin insanlarda da varlığı ve etkinliği kanıtlanan kahverengi yağ dokusu.





Gelişmiş toplumlarda yaşayan insanların sağlıklı bir şekilde yüksek kalorili besinlere kolayca erişebilmesi ve dengesiz beslenme alışkanlıkları, obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların görülme sıklığını günden güne artırıyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre, 1975'ten günümüze gelinceye dek tüm dünyadaki obez insan sayısı üç katına çıkmış durumda. Ayrıca dünya genelinde 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu ve bunların 650 milyondan fazlası obez sınıfa dâhil. Çoğu zaman diyet ve egzersizle kilo kontrolü sağlanmaya çalışılsa da istenen etki her zaman gerçekleştirilemiyor. Birçok obezite hastasında var olan hormonal bozukluklar ve aşırı kilolulukla beraber gelen kalp-damar-dolaşım sorunları veya diyabet gibi diğer metabolik rahatsızlıkların yanı sıra yoğun ve stresli iş temposu gibi sosyal nedenler de kilo vermenin önündeki en büyük engeller. Vücuda şekil verilmesi amacıyla vakumla yağ alma işlemi olan liposuction, genelde sadece bölgesel yağlanması olan ve obez sınıfa dâhil olmayan kişilere uygulanabildiği için, her aşırı kilolu insan için uygun bir yöntem değil. Dolayısıyla bu durum tıp dünyasını obeziyete karşı yeni arayışlara ve çözüm yolları bulmaya itiyor.

Yağın Farklı Renkleri

Yağ doku denilince akla ilk olarak kilo artışına bağlı olarak vücut hacmimizi artıran beyaz yağ doku gelir. Ancak vücudumuzda beyaz ve kahverengi olmak üzere iki farklı renkte ve özellikte yağ doku bulunuyor. Son yıllarda yapılan araştırmalarla metabolik işlevleri, hücresel kökenleri ve üstlendikleri görevleri birbirinden çok farklı olan bu iki doku türüne bir yenisi daha eklendi. Bej yağ doku denilen bu yağ türü, hem beyaz hem de kahverengi yağa has özellikler barındırdığından iki yağ dokusu çeşidinin ara formu olarak nitelendirilebilir.

Beyaz yağ vücutta enerji deposu olarak görev alan, vücudu mekanik etkilere karşı destekleyen ve vücut sıcaklığının korunmasına yardımcı olan bir doku türüdür. Beyaz yağ dokuyu oluşturan hücrelere adiposit denir ve sitoplazmalarında tek ve büyük yağ damlacıkları barındırırlar. Olgun bir beyaz adipositin sitoplazmasının yaklaşık %90'ını lipid içeriği oluşturur. Adipositlerin bu kadar yüksek miktarda yağı depolayabilmeleri, bu hücrelerin neredeyse sınırsız miktarda enerji depolayabilecekleri anlamına gelir.

Önceleri sadece yenidoğanlarda olduğu düşünülen kahverengi yağ dokusu vücudun enerji dengesine doğrudan etki ettiğinden son yıllarda obeziteye ve tip 2 diyabete karşı popülerliği artan bir araştırma konusu hâline geldi. Kahverengi yağın temel görevi, memelilerde vücudun ısı dengesini (termoregülasyon) korumaktır. Dokunun kahverengi olmasının nedeni ise yüksek oranda damara sahip olmasıdır. Kahverengi adipositler, beyaz adipositlerle kıyaslandığında hem yapısal hem de işlevsel olarak oldukça farklıdır. Sitoplazmalarında çok sayıda küçük yağ damlacığı barındıran bu hücreler, vücuttaki kalori tüketimi konusunda önemli bir kapasiteye sahiptir. İnsan vücudunda boyun, kürek kemikleri, böbrek üstü bezlerinin üstü ve köprücük kemikleri gibi kısıtlı alanlarda bulunan kahverengi yağ doku, soğuğa maruziyet karşısında canlılığın hipotermiye (vücut sıcaklığının 35 derecenin altına inmesi) girmesini önler.

Yakın döneme kadar, yetişkin bireylerdeki kahverengi yağ dokusu miktarının önemsenmeyecek derecede az olduğu düşünülüyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar kahverengi yağın yetişkin bireylerde de aktif olduğunu ortaya koydu. Yapılan çalışmalara göre bireylerdeki kahverengi yağ miktarı ile şişmanlık arasında ters bir ilişki bulunuyor. Yaş ilerledikçe memelilerde kahverengi yağ dokusu miktarında azalma meydana geliyor ve bunun sonucunda da canlıda kilo alma eğilimi artıyor.

Bir diğer yağ doku türü olan bej yağ doku ise, hem kahverengi hem de beyaz yağa özgü özellikleri barındırıyor. Hücresel köken olarak beyaz adipositlerle ortak öncüllere sahip olan bu hücreler, uygun uyarıları aldıklarında kahverengi yağa has özellikler gösterebiliyor. Bej adipositler anatomik olarak beyaz yağ doku depolarında bulunan ve fenotipik olarak da beyaz adipositlere oldukça benzer özelliklere sahip hücreler. Ancak özel bir etkiye maruz kaldıklarında (örneğin indüklediklerinde) kahverengi adiposit benzeri fenotip kazanarak vücuttaki ısı düzenlenme mekanizmasına etki ediyorlar.

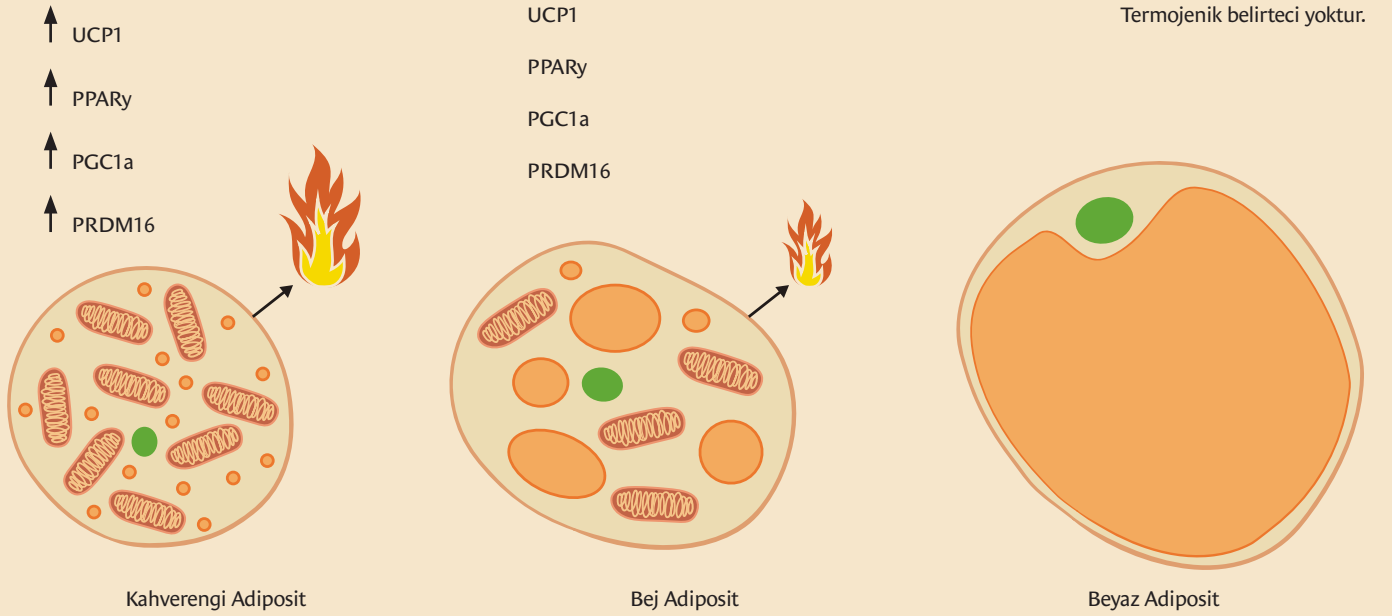
Bej adipositlerin oluşumu ve ısı düzenlenme mekanizmaları üzerindeki etkisini açıklamaya yönelik araştırmalar sürdürülüyor. Ancak bugüne dek kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bej adipositlerin de obeziteye karşı etkili olabileceğini ortaya koyuyor. Bej yağ dokunun oluşumu ile ilgili olarak iki genel yaklaşım söz konusu: Bunlardan ilki, bej yağın kronik soğuk maruziyeti veya adrenal uyarım gibi çeşitli fiziksel ya da biyokimyasal uyarıcılar aracılığıyla öncül yağ hücrelerinden türediği. Diğer yaklaşım ise, bej adipositlerin uygun koşullar altında beyaz yağ hücrelerinin farklılaşması yoluyla oluştuğu. Araştırmacılar çevre koşulları ve genetik yatkınlık gibi etkenlerin bej yağ hücrelerinin oluşum, gelişim ve işlevsel mekanizmalarını etkilediği konusunda hemfikir olsa da bej adipositlerin oluşum ve etki mekanizmaları üzerine henüz net ve kesin bir kanıya varılmış değil.

Isıl Düzenleme (Termoregülasyon)

Vücutta kimyasal enerjiyi ısı enerjisine dönüştürme işlemine termogenez denir. Uzun süre soğuğa maruz kalındığında hipotalamus uyarılır ve vücut hayati organları hayatta tutmak için çalışmaya koyulur. Bunun sonucunda hızlı kas kasmaları ve titreme ile ısı üretimi gerçekleşir. Vücutta titreme ile gerçekleşen bu ısı düzenleme mekanizması titremeli termogenez olarak adlandırılır. Kahverengi yağ dokusu ise bu süreçten farklı bir yolla, titreme gerçekleşmeksizin termoregülasyonu sağlar. Yüksek mitokondriyal işleve sahip ve sitoplazmalarında çok sayıda küçük yağ damlacığı barındıran kahverengi adipositler, termojenik işlevlerini, mitokondriyelerinin iç zarında taşıdıkları ve kahverengi yağ dokuya özgü bir protein olan "uncoupling protein-1" (UCP-1) ile gerçekleştirir.

UCP-1 proteini sayesinde ATP (AdenozinTriFosfat) üretimi oksidatif fosforilasyon sürecinden ayrılarak vücutta oksijen alınımı, kalori harcanması ve vücut ısısının düzenlenmesi sağlanır. Adaptif termogenez olarak adlandırılan bu işlem, henüz kas gelişimini tamamlamamış yeni doğanlarda ve kış uykusuna yatan hayvanlarda fiziksel aktiviteye gerek duyulmaksızın ısı üretiminin gerçekleşmesini sağladığı için oldukça önemlidir. Bu yüzden kahverengi yağ dokusu, vücut sıcaklığını düzenlerken kalori tüketimine de etki ettiğinden obezite ve tip 2 diyabet gibi enerji metabolizmasındaki düzensizliklerle meydana gelen hastalıkların tedavisinde iyileştirici bir potansiyele sahiptir.

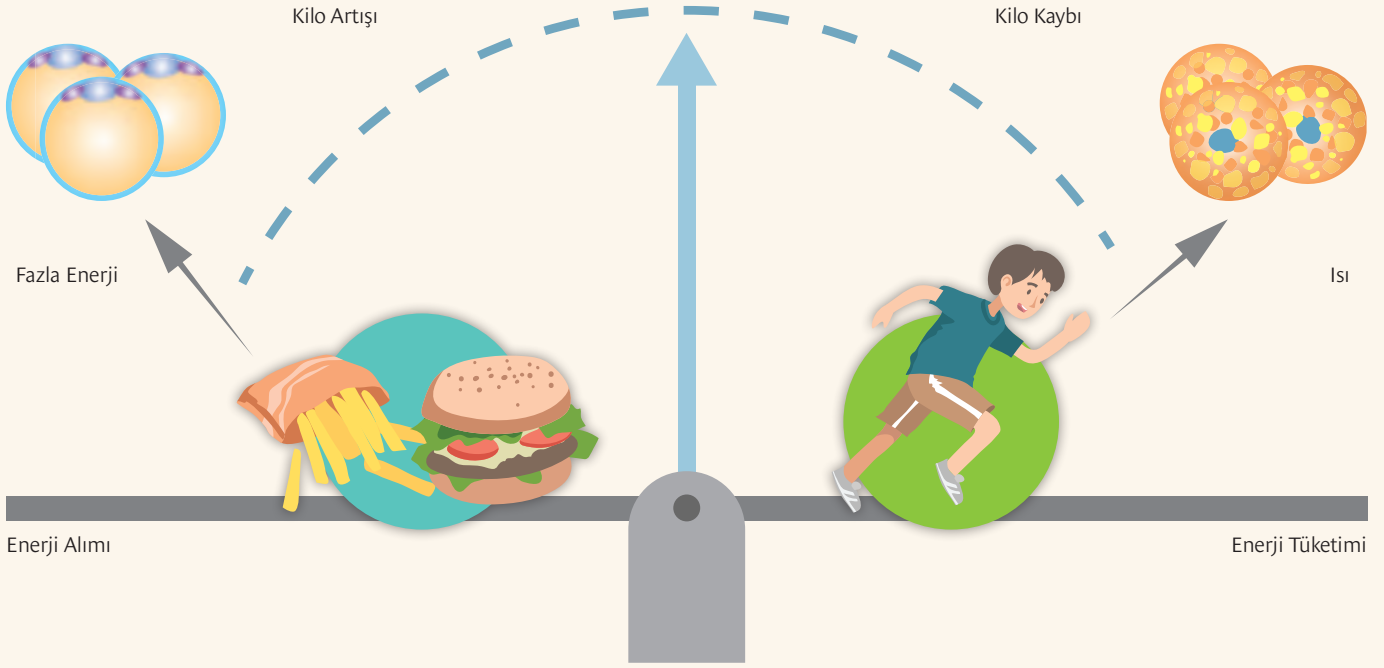
Termojenik Kapasite



Adiposit Boyutu

Farklı renkteki adiposit hücrelerinin termojenik kapasitesi.

Kahverengi adipositler çok sayıda ve küçük yağ damlacıkları ile çevrelenmiş çok sayıda mitokondriden oluşur. Termojenik belirteçler ile ısı üretimi gerçekleşir. Beyaz adipositler ise enerji depolanmasında görev alarak sitoplazmalarında büyük yağ damlacıkları barındırırlar, bu hücrelerin termojenik belirteçleri yoktur. Bej adipositlerde ise bazı termojenik belirteçlerin yanı sıra hem yağ damlacıkları hem de mitokondriyeler bulunur.



Kilo dengesi ve yağ doku arasındaki ilişki.

Kahverengi Yağ Etkinliğini Arttırmada Fiziksel ve Biyokimyasal Etkiler

Son yıllarda kahverengi yağ dokusu üzerine yapılan birçok araştırma, düzenli egzersizin ve soğuğa maruz kalmanın kahverengi yağın termojenik faktörü olan UCP-1 proteininin üretiminde artışa neden olduğunu gösteriyor. Bununla birlikte tüketilen besinler, endokrin hormonlar ve metabolitler gibi çeşitli biyokimyasal etkilerin de kahverengi yağ aktivitesini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcut. Maastrich Üniversitesinden Van Marken Lichtenbelt ve ekibinin, zayıf fenotipteki (BMI<25) 10 erkek ve 14 obez (BMI≥25) erkekle yürüttükleri çalışmada, denekler soğuk koşul 16°C ve ılık koşul 22°C olmak üzere iki farklı sıcaklık durumuna maruz bırakıldı. Radyodiyagnostik analizlerle 24 denekten 23'ünde kahverengi yağ aktivitesinde artışın meydana geldiği görüldü. Ayrıca bu deneklerde metabolizma hızının arttığı ve zayıf bireylerdeki kahverengi yağ aktivitesinin obez bireylere nazaran daha yüksek olduğu ortaya çıktı.



Van Marken Lichtenbelt

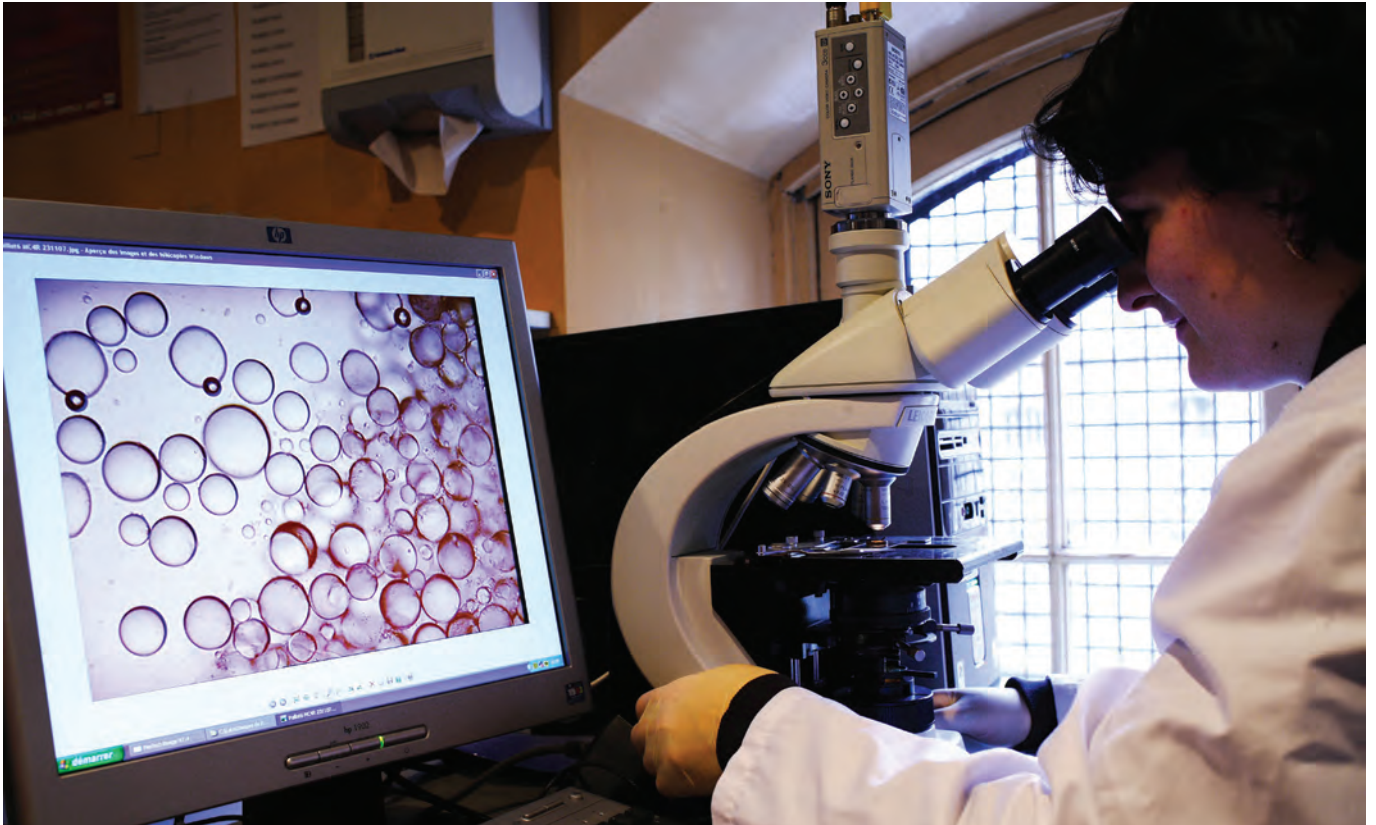
Bedeni formda tutmanın temel yollarından biri olan egzersiz de sempatik sinir sistemi uyarımı yoluyla kahverengi adipogenezin desteklenmesi için bir diğer etkili yol. Son yıllarda kahverengi yağ dokusu ve egzersiz hakkında yapılan çalışmalar, düzenli egzersizin kahverengi adipositlerdeki mitokondriyal gen ifadesini ve kahverengi adiposit sayısını artırdığını gösteriyor. Kemirgenler üzerinde yapılan pek çok çalışma egzersiz ve kahverengi yağ aktivasyonu ilişkisini destekler nitelikte.

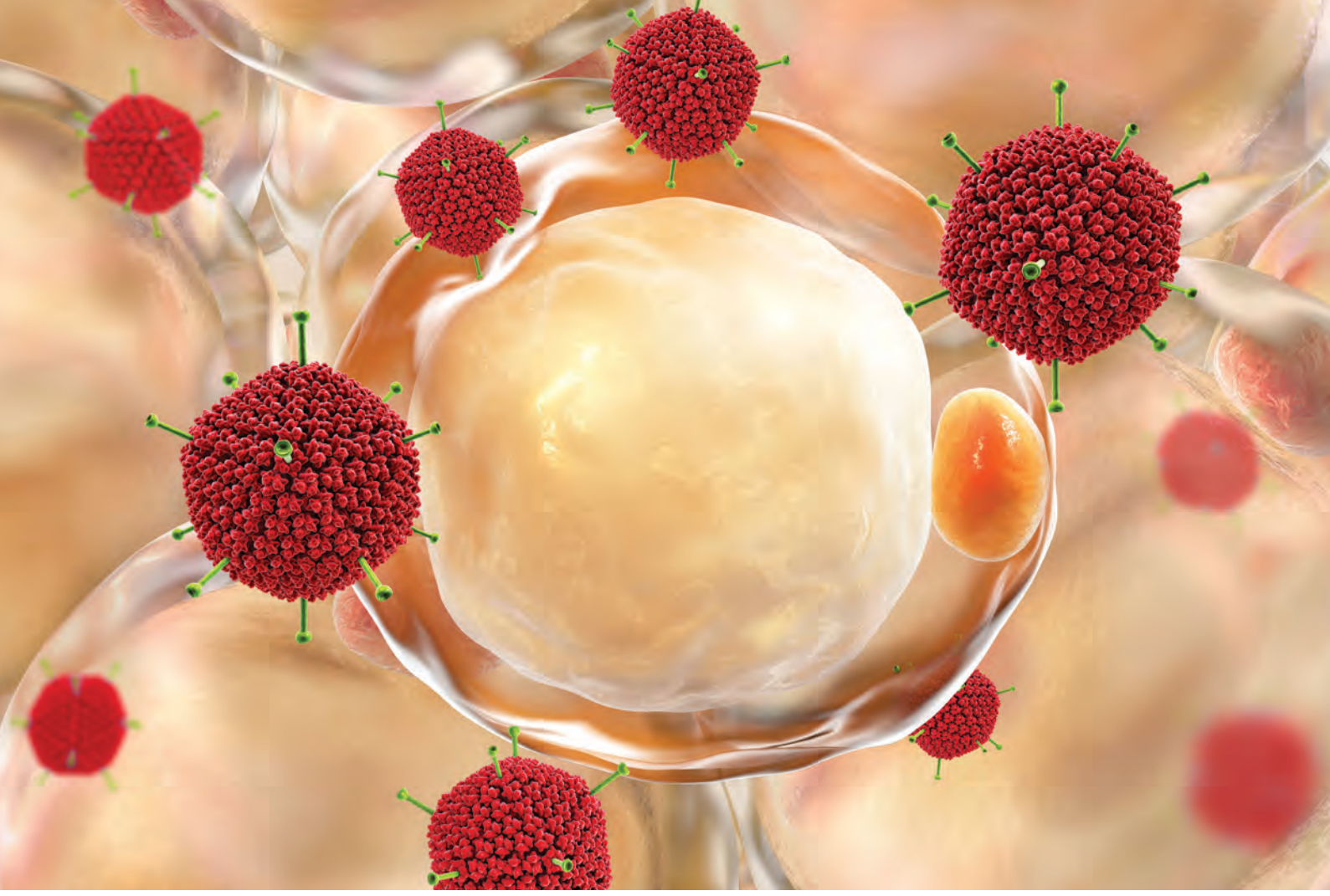
Metabolizma Hızının Düzenlenmesi

Genel olarak metabolizma hızı, organizmadaki tüm hayati fonksiyonların gerçekleştirilmesi için tüketilen enerji ile ifade edilir. Bazal metabolizma ise vücudun dinlenme hâlinde iken ne kadar enerji tükettiğini ifade eder. Yaşa, cinsiyete, fiziksel aktiviteye ve genetik faktörlere bağlı olarak kişiden kişiye değişebilen metabolizmanın yapısı ve işleyişi günümüzde hâlen net olarak bilinmiyor. Ancak kahverengi yağ dokuda gerçekleşen adaptif termogenez işlemi, vücudun enerji dengesine doğrudan etki ettiğinden, aktif hâldeki kahverengi yağ dokusunun bireyin metabolik hızının yüksek olmasına neden olduğu bir gerçek. Kahverengi yağ hücrelerinin mitokondriyal proteini olan UCP-1, glikoz ve yağ asidi oksidasyonunu sağlayarak metabolik hıza etki ediyor. Yakın dönemde yapılan çalışmalar memelilerde kahverengi yağ dokusu ile vücut ağırlığı, insülin direnci ve enerji tüketimi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyuyor.

Beyaz Yağı Kahverengileştirmek Mümkün mü?

Kahverengi yağ üzerine yürütülen araştırmalar güncelliğini korumakla beraber özellikle beyaz yağ dokunun termojenik etkinlik kazanması, yani kahverengileştirilebilmesi araştırmacılar için en büyük merak konularından biri. Bilindiği üzere beyaz yağ dokunun içinde hem kahverengi hem de beyaz yağa ait özellikleri bir arada barındıran bej adipositler bulunur. Beyaz yağ dokuda bulunan bej adipositlerin uygun uyarımları olarak termojenik işlev ve kahverengi adiposit benzeri fenotip kazanması ise kısaca kahverengileşme olarak adlandırılır. Sempatik sinir sistemi ve bağışıklık sistemi kahverengileşme sürecinde birlikte çalışır.





Kahverengileşme mekanizması günümüzde hâlâ tam olarak anlaşılabilmiş değil. Bu olay ancak adipositler ile hücre dışı matris sinyalizasyonu ve bunların gen düzeyinde etkileşimlerinin yanı sıra hücre içi yağ birikim mekanizmaları ve organizasyonu anlaşıldığı takdirde netlik kazanabilecek.

Beyaz yağın beje dönüşmesini sağlamak için özel büyüme faktörlerinin ve benzeri biyokimyasal uyarıların kullanılması umut verici bir seçenek. Fakat bu uyarıcı moleküllerin sistemik dozlarda kullanıldığında hedef dışı etki göstermelerinin önüne geçmek için salınan kinetiği lokalizasyonunu ve kontrolünü sağlamak gerekiyor.

Tüm bunlara ek olarak, çeşitli besin bileşenlerinin kahverengileşme sürecine etkileri de araştırmacılar tarafından yoğun olarak çalışılan bir konu. Kapsaisin, resveratrol, retinoik asit ve bazı lipit sınıfları kahverengileşme mekanizması için en çok çalışılan besin bileşenleri arasında.

Günümüzde adipositlerin termogenik programlanması pek çok araştırmacının üzerinde çalışmayı tercih ettiği bir konu. Yine de insanlardaki bej yağ dokunun kahverengileştirilmesi üzerine henüz farmakolojik ajanlarla desteklenen bir yöntem bulunamadı. Gerçekleştirilen çalışmaların neredeyse tümü, ya hücre kültürü düzeyinde ya da kemirgenler üzerinde yürütülüyor. Bugüne dek elde edilen veriler ise kahverengi ve bej yağın obezite tedavisinde umut vadettiğini gösteriyor.

Kaynaklar

Contreras, C. ve ark., "Hypothalamus and Thermogenesis: Heating The BAT, Browning The WAT", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Sayı 438, s. 107-115, 2016.

Seale, P., "Brown Adipose Tissue Biology and Therapeutic Potential", *Frontiers in Endocrinology*, Sayı 4, s. 14, 2013.

Seale, P. ve Lazar, M. A., "Brown Fat In Humans: Turning Up The Heat On Obesity", *Diabetes*, Cilt 58, Sayı 7, s. 1482-1484, 2009.

van Marken Lichtenbelt, W.D. ve ark., "Cold-Activated Brown Adipose Tissue In Healthy Men", *New England Journal of Medicine*, Cilt 360, Sayı 15, s. 1500-1508, 2009.

Gümüşderelioğlu M., Doku Mühendisliği Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, 2018.