



Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri Adipose Tissue and It' s Effects on Energy Metabolism

Meltem Mermer¹, Nilüfer Acar Tek²

¹Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

İnsanlarda beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere farklı işlevlere sahip iki çeşit yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu, vücutta çok miktarda bulunan, fazla enerjinin depolandığı ve enerji homeostazına katkıda bulunan endokrin bir organ olarak nitelendirilmektedir. Kahverengi yağ dokusu özellikle memelilerde ve yeni doğanlarda termoregülasyonu sağlamaktadır. Uncoupling protein kahverengi yağ dokusunun belirleyici proteindir ve enerjinin ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. Yetişkinlerde kahverengi yağ dokusu servikal, supraklavikular, axillar, paravertebral, mediastinal abdominal bölgenin üst kısmında bulunur. Beyaz yağ dokusu vücutta visseral beyaz yağ dokusu ve subkutan beyaz yağ dokusu olmak üzere 2 ana bölgede depolanır. Hormonal etkileşimler, kronik soğuk maruziyeti ve egzersiz gibi birçok çevresel faktör ile beyaz yağ dokusunda kahverengi (bej) adipozitler gelişebilir. Yağ dokuları çeşitli hormonal mekanizmalar aracılığıyla enerji harcamasında rol almaktadır. Kahverengi yağ dokusu yetişkin insanlarda da mevcuttur ve yüksek miktarı ile düşük vücut ağırlığı ilişkilidir. Yağ dokusu mitokondriyasının işlev bozukluğu obezite gelişiminden sorumludur. Soğuk maruziyeti ve besin alımına cevap olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kahverengi yağ dokusunun uyarılmasına neden olur. Kahverengi yağ dokusu merkezli bu durum soğuk kaynaklı termogenezis ve besinlerin termik etkisi olarak tanımlanır ve toplam enerji harcamasını artırmaktadır. Bu derlemede vücut yağ dokularının özellikleri ve enerji harcaması üzerine etkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Beyaz Yağ Dokusu, Kahverengi Yağ Dokusu, Termoregülasyon, Enerji Harcaması

Abstract

Two types of adipose tissue with different functions are found in humans, namely white adipose tissue and brown adipose tissue. White adipose tissue is present in large quantities in the body and it is considered an endocrine organ where excess energy is stored and it contributes to energy homeostasis. Brown adipose tissue provides thermoregulation especially in mammals and newborns. Uncoupling protein is the determinant protein of brown adipose tissue and it makes it possible for energy to be released as heat. Brown adipose tissue is located in the cervical, supraclavicular, axillary, paravertebral, mediastinal and upper abdominal regions in adults. White adipose tissue is stored in two main locations in the body, namely visceral white adipose tissue and subcutaneous white adipose tissue. Brown (beige) adipocytes may develop within white adipose tissue due to numerous environmental factors such as hormonal interactions, chronic cold exposure and exercise. Adipose tissue play a role in energy expenditure through various hormonal mechanisms. Brown adipose tissue is also present in adult humans and high amounts of it is linked to low body weight. Adipose tissue mitochondrial dysfunction is responsible for developing obesity. Activation of the sympathetic nervous system in reaction to cold exposure and food intake causes brown adipose tissue to be stimulated. This brown adipose tissue based reaction is defined as cold-induced thermogenesis and thermic effect of food and it increases total energy expenditure. This compilation examines properties of adipose tissue and their effects on energy expenditure.

Keywords: White Adipose Tissue, Brown Adipose Tissue, Thermoregulation, Energy Expenditure

Giriş

Enerji metabolizmasında rol oynayan, farklı temel fonksiyonlara sahip iki tip yağ dokusu (adipoz) vardır. Beyaz yağ dokusu (BYD) alınan fazla enerjiyi gerektiğinde tekrar kan dolaşımına serbest yağ asidi şeklinde salgılamak üzere trigliserit (TG) olarak depolar. Kahverengi yağ dokusu (KYD) ise vücutta daha az miktarda bulunmakla birlikte, soğuk ve diyetle cevap olarak adaptif termojenezis ile ısı

üretir (1,2). Kahverengi yağ dokusu, küçük memelilerde ve yeni doğanlarda çok miktarda bulunur ve soğuk havada hayatta kalmayı sağlar. Uzun süreler yetişkinlerde KYD'nun olmadığı düşünülürken daha sonraları yetişkin bireylerde de metabolik olarak aktif KYD olduğu ve enerji dengesinde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır (3-5). Bu derlemede vücut yağ dokularının özellikleri ve vücudun enerji harcaması üzerine hangi yollarla etkili oldukları irdelenmiştir.

Adipoz Dokunun Yapısı ve Fizyolojisi

Adipoz organ BYD ve KYD'ndan oluşan karmaşık bir endokrin sistemdir. İnsandaki en büyük yağ deposu beyaz yağ dokusudur. Büyük yağ damlası içerir ve temel fonksiyonu sağlığın korunması ile ilgilidir (6). Beyaz adipozitler, içlerinde depoladığı tek yağ damlasının boyutuna bağlı olarak büyüklüğü değişen küresel hücrelerdir. Bu yağ damlası, hücre hacminin %90'ından fazla miktarını kapsayan trigliseritten oluşur. Beyaz adipozitlerdeki mitokondriya zayıf ve değişken miktardadır (1,6,7). Obez bireylerde beyaz adipoz dokuda bulunan mitokondriyal DNA miktarının azaldığı gözlenmiştir. Bozulmuş mitokondriyal aktivitenin obeziteye yatkınlığa neden olabileceği ve obezitede mitokondriyal biyogenezisin değiştiği bildirilmiştir (8,9).

Kahverengi yağ dokusu, çok sayıda, değişken çapta, çok köşeli küçük yağ damlaları ve multilokular adipozit içerir (7,10). En önemli organeli olan mitokondriya geniş, küresel ve çok miktardadır. Kahverengi yağ dokusunun oksijen ihtiyacı fazla olduğu için beyaz yağ dokusundan daha çok kapiller içerir. Ayrıca sinir kaynağı da KYD'nda BYD'na göre daha yoğundur (10). İç mitokondriyal membranda bulunan uncoupling protein1 (UCP1), KYD'nun belirleyici proteindir ve enerji harcamasına pozitif yönde katkı sağlar (7,11). Kahverengi yağ dokusunun rengi çok miktardaki mitokondriyasından ve yüksek düzeyde damarlanmasından kaynaklanmaktadır (1). Kahverengi yağ dokusu için substratlar dokudaki trigliseritlerden gelen yağ asitleri, dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve lipoproteinlerdir (7).

Adipozitlerde hem glikoliz yolu ile glikozdan üretilen pruvattan hem de β -oksidasyon ile yağ asitlerinden asetil CoA oluşur. Asetil gruplarının kreps halkasında oksitlenmesinden sonra BYD'nda nihayi enerji ATP iken KYD'nda ısı olarak açığa çıkar (10).

Yağ Dokularının Gelişimi

Adipozitler (ve myositler) mesodermden ortaya çıkar. Fetal gelişim süresince KYD, BYD'dan daha erken oluşur. Beyaz yağ dokusu gebeliğin ortasında gelişmeye başlar ve doğumda vücut ağırlığına oranla en büyük boyuttadır. İnsanda beyaz yağ hücresi depoları doğumdan sonra gitgide artar (1). Önceleri beyaz ve kahverengi adipoz dokunun aynı kökten geldiği düşünülmekteydi. Ancak Seale ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışma ile kahverengi yağ hücreleri ile kas hücrelerinin aynı kök hücreden türediği gösterilmiştir. Aynı şekilde Atit ve arkadaşları (1) da KYD ile kas dokusunun aynı kökten geldiğini göstermiştir. Kasılma özelliği dışında kahverengi yağ hücreleri, kas hücreleri ile benzerlik gösterir. Kas benzeri kahverengi yağ hücreleri, sempatik sinir sistemi (SSS) tarafından uyarılır (13). Timmos ve ark. (11) beyaz yağ hücrelerinin aksine, kas ve kahverengi yağ hücrelerinin myojenik faktör 5 (Myf5+) işaretleyicisi taşıdığını göstermiştir.

Beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi, anatomik olarak BYD'nda kahverengi adipozitlerin görülmesidir. Bu durum termojenik uyarıdan sonra meydana gelir. β -adrenerjik reseptör aktivatörleri kullanılarak yapılan kronik tedavi ile esmerleşme süreci taklit edilebilir (14). Hormonal

etkileşimler, kronik soğuk maruziyeti ve egzersiz gibi birçok çevresel faktör ile yetişkin insanın BYD'nda kahverengi adipozitler gelişebilir. Bu nedenle, KYD'nun gelecekteki gelişimi, farmakolojik veya beslenme stratejileri ile enerji harcanmasını artırarak obezite ile mücadele için uygulanabilir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir (11,14).

Yaşın Yağ Dokuları Üzerine Etkisi

Preadipozitlerin hücresel düzeyde kapasitelerin tam fonksiyonel matür adipozitlere dönüşmesi yaş ile birlikte azalmaktadır. Yaşa bağlı lipotoksositeye bağlı olarak adipoz dokunun serbest yağ asidi depolama kapasitesi düşer. Lipotoksik ortam nonadipoz dokuya zarar vererek sistemik lipotoksositeye neden olabilir ve yaşlı nüfusta metabolik sendrom prevalansını artırabilir (1).

Yaşa bağlı olarak yağ depolarında değişiklikler görülür. Önce cilt altı yağ dokusu (subkutan) kaybedilir ve sonra karın içi yağlanma artarak metabolizma bozukluğuna ve buna bağlı sağlık problemlerine neden olabilir. Yaşlanma ile yağ dokusunda meydana gelen bu değişiklikler yaşa bağlı metabolik hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine neden olabilir (15). Beyaz yağ hücrelerinin dağılım ve fonksiyonu yaşam süresince değişiklikler göstermektedir. Yağ kütlesi orta ya da erken yaşlılık döneminde (40-70 yaş) en üst düzeye ulaşırken ileri yaşlılık döneminde (>70 yaş) ise önemli düşüş gösterir. Ancak ilerleyen yaşla birlikte vücut bileşimi değişmektedir; toplam vücut ağırlığı düşerken yağsız vücut kütlelerinde de azalma olmaktadır. Bu nedenle vücut toplam yağ kütlelerindeki azalmanın vücut yağ yüzdesindeki yansımaları; yağ yüzdesinin sabit kalması veya düşük bir miktar azalması şeklinde olmaktadır (15).

Cinsel gelişimin evresine göre KYD'nun miktarındaki değişimlerin incelendiği bir çalışmada, puberte öncesi dönemde (evre 1) adölesan döneme göre (evre 2-5) KYD miktarının anlamlı oranda daha az olduğu ve pubertenin son iki evresi süresince, hem kızlarda hem de erkeklerde KYD miktarında büyük artış görüldüğü bildirilmiştir (6). Kahverengi yağ doku fonksiyonu yaştan artmasıyla birlikte azalmaktadır. Soğuk kaynaklı KYD aktivitesi 20'li yaşlarda %50'den fazla oranda iken, 50-60'lı yaşlarda daha düşük düzeydedir (16). Termoregülasyonun düşmesi genellikle soğuk tolerasyonunda azalma ve vücut ağırlığı kontrolünde bozulma ile sonuçlanır. İleri yaşlarda termoregülasyonda azalmanın nedeni KYD aktivasyonundaki düşüşten daha fazla, KYD'nda ki atrofi ve miktardaki yaşa bağlı azalma ile ilgili olduğu söylenebilir (1,17).

Yaşlı bireylerde vücut yağ dokularında oluşan değişimleri anlamak vücut ağırlığı kontrolünü sağlamak için yol gösterici olabilir. Özellikle de obeziteden korunmada kahverengi yağ dokusunun rolü olabileceği düşünülmektedir.

Yağ Dokularının Vücutta Yerleşimleri ve Görüntülenmesi

Conrad Gesner 400 yıl önce, dağ sıçanlarının boyunlarında ne et ne de yağ olan ikisinin arasında olan bir doku bulunduğunu belirtmiştir (18). Robert E Smith 1961 yılında KYD'nun termojenik kapasitesini tanımlamıştır (19). Bu tanımlamadan sonra 1978 yılında KYD mitokondriyasının ana bileşeni olan UCP-1'in enerji dağılımını düzenlemeden sorumlu

olduğu bulunmuştur (20). Son yıllara kadar KYD'nun tüm yeni doğanlarda, doğum sonrası termojenik süreçleri düzenlemek için olduğu ve bebeklikten sonra kaybolduğu düşünülmektedir. Ancak yetişkin bireylerin vücutlarında da KYD varlığı gösterilmiştir (3,6).

Yetişkin insanlarda KYD servikal, supraklavikular, axillar, paravertebral, mediastinal abdominal bölgenin üst kısmında dağılmış olarak bulunur. Bu dağılımın hayati organlara kan temininde ve ısınma mekanizmasında önemli rolü bulunmaktadır (21). Beyaz yağ dokusu ise lipid deposu, hormon üretimi, immün fonksiyon ve bölgesel doku yapısını oluşturmada rol oynamaktadır. Beyaz yağ dokusu vücutta visseral beyaz yağ dokusu (vBYD) ve subkutan beyaz yağ dokusu (scBYD) olmak üzere 2 ana bölgede depolanmaktadır (22). Visseral BYD iç organları çevreleyen adipoz doku iken scBYD uyluk ve kalçalarda bulunmaktadır. Vücutta visseral yağ düzeyinin artması, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, aterosklerozis gelişimi, karaciğer yağlanması ve mortalite ile ilişkilidir (23).

Genel olarak vücut kompozisyonu ölçüm teknikleri (biyoelektrik impedans analizi, hava yer değiştirme plethysmography, dual enerji X-ray absorpsiyometri, MR veya manyetik rezonans spektroskopisi) ile visseral, subkutan ve kas içi dahil olmak üzere vücut toplam BYD ve KYD belirlenebilmektedir (24). Bugüne kadar pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET/CT) ile yapılan kahverengi yağ dokusu görüntüleme çalışmaları florodeoksiglikoz (FDG) ile yapılmıştır. Florodeoksiglikoz, metabolik olarak aktif KYD'su tarafından tutulur. Bu yöntemle yapılan KYD tasviri yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu, FDG dozu, mevsim ve çalışma sırasındaki sıcaklık gibi birçok fizyolojik ve teknik faktörden etkilenebilmektedir (25). Ayrıca PET sadece metabolik olarak aktif doku tespit ettiği için, taramada kahverengi yağ dokusu miktarını daha az gösterir (6). Kahverengi yağ dokusu görüntüleme PET/CT referans olmaya devam etse de, son zamanlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve spektroskopisi (MRS) kullanan yeni yöntemlerdir (26). Vücutta KYD ve BYD nun dağılımının ve vücut bileşiminin belirlenmesi doku fonksiyonları ve obezite, diyabet gibi hastalıklarla ilişkisinin tanımlanması açısından önemlidir.

Endokrin Organ Olarak Yağ Dokusu

Beyaz yağ dokusu sadece lipidlerin depolanması veya serbest bırakılmasıyla değil, aynı zamanda adipokinleri salgılayarak enerji homeostazına katkıda bulunan bir endokrin organdır (10). Yağ dokusu çeşitli hormonlar salgılayarak inflamasyon, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişiminde rol almaktadır (27). Adipositler leptin, resistin ve adiponektin gibi polipeptidler salgılar. Adipositlerden salınan bu adipositokinler arasındaki dengenin korunması ile glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi sağlanır. Böylece adipositokinler enerji dengesinin korunmasında rol alır (28).

Hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunan leptin, adipozitlerden salgılanmaktadır. Leptin üretimi subkutan BYD'nda visseral BYD'na göre daha fazladır (29). Büyük

yağ hücreleri küçük yağ hücrelerine göre daha fazla leptin içerir. Aşırı enerji alımı, insülin ve glikoz seviyesi leptin üretimini artırırken açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise leptin düzeylerinde düşüşe neden olur (27). Leptin özellikle KYD olmak üzere termoregülatuar yanıtı aktive ederek enerji homeostazını düzenler (30). Ayrıca leptin KYD'da termogenezis yoluyla ağırlık kaybını besin alımından bağımsız olarak indükler (31). Leptin vücutta enerji yeterliliğinin bildirilmesinde metabolik sinyal olarak görev yapar. Sinyallerinin hipotalamusa ulaşmasıyla, yağ depolarının dolu olduğu bildirilmiş olur. Bu durumda oreksijenik peptidlerin ekspresyonu baskılanırken, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu artırır. Böylece besin alımının azalmasını sağlarken enerji harcamasının da artışı sağlamaktadır (32).

Adiponektin adipoz dokuda üretilen ve kollojen benzeri plazma proteindir (33). Antidiyabetik ve antiaterojenik özellikleri vardır. Subkutan beyaz yağ dokusunda miktarı daha fazla olmakla birlikte visseral beyaz yağ dokusundaki artış ve adipozitlerin hipertrofik hale gelmesi ile plazma adiponektin seviyeleri düşmektedir. Ağırlık kaybı ile birlikte ve açlıkta dolaşımdaki düzeyleri artar. Adiponektin enerji harcamasını uyararak ağırlık kaybını sağlar (29). Kaslarda glikoz kullanımını aktive eder. Karaciğerde ve kasta yağ asidi oksidasyonu artar, glukoneogenez inhibe olduğu için de glikoz üretimi azalır (34).

Proinflamatuvar sitokin olan TNF- α obezite ve insülin direnci patogenezi ile ilişkilidir. Plazma düzeyi temel olarak visseral yağ dokusu miktarına bağlıdır. Obez bireylerde yüksek düzeylerde bulunurken ağırlık kaybı ile TNF- α düzeyinde düşme olur (35). Obezite ve insülin direnci gelişmiş bireylerde TNF- α ekspresyonu artmıştır (36). Ayrıca TNF- α , trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipazı baskılayarak lipolizi aktive eder (37). Adipoz dokuda oluşan moleküler sürecin anlaşılması obezite ile gelişen metabolik anormalliklerin tedavisi için yol gösterici olacaktır.

Kahverengi Yağ Dokusunda Termogenezise Bağlı Enerji Harcaması

Kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiği için KYD'na özel molekül olarak kabul edilen UCPI, ATP sentezinden oksidatif fosforilasyonu durdurarak enerjinin ATP yerine ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. Termogenezis KYD'nda çok miktarda bulunan sempatik sinirler tarafından düzenlenir (7). Soğuğa maruz kalma ve beslenme kahverengi yağ dokusunun aktivitesini ve SSS'nden salınan norepinefrin UCPI ekspresyonunu artırır. β -adrenerjik antagonistleri, tiroid hormonu, insülin ve cAMP analogları da UCPI ekspresyonunu artırır (1,38). Soğuk ve besin alımı ile adipoz dokudaki sempatik sinir aktivitesi artar. Noradrenalin β -adrenerjik reseptörleri bağlar ve trigliserit hidrolizi için arka arkaya sinyaller başlar. Serbest kalan yağ asitleri UCPI' i aktive ederek KYD'ndaki termogenezis için enerji kaynağı sağlar (7). Glikoz termogenezis için doğrudan substrat değildir, fakat serbest yağ asidi sentezi ve yağ asitlerinin hızlı oksidasyonu için karbon kaynağıdır (39,40). Sürekli sempatik

aktivasyon sadece KYD'nu değil ayrıca BYD'ndaki bej hücreleri de uyarır. Böylece tüm vücut enerji harcaması artar ve vücut yağ kütlesi azalır (7). Soğuğa maruz kalma çalışmalarında PET/CT kullanılarak yapılan görüntüleme ile insanlarda fonksiyonel kahverengi yağ dokusu ve KYD'ndaki UCP-1'in artan düzeyleri doğrulanmıştır (3-5). Kahverengi yağ dokusu ve bej yağ hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan etmenler ve mekanizmaların iyi bir şekilde anlaşılması ile enerji harcamasının artırılması mümkün olabilir.

Soğuk ve Çeşitli Stres Durumlarında Kahverengi Yağ Dokusu ve Enerji Harcaması Üzerine Etkisi

Yoneshiro ve ark. (16) yetişkin erkeklerde kısa süreli (2 saat) soğuk maruziyetinin sonunda vücutlarında aktif kahverengi yağ dokusuna sahip olan grupta enerji harcamasının anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir. Fare ve ratlarda uzun dönem soğuk maruziyetinde kahverengi yağ dokularında hiperplazi olduğu ve FDG tutulumunun arttığı bildirilmiştir (40). Kemirgenlerde soğuk iklime alıştırma çalışmalarında BYD'larında KYD şeklide farklılaşmalar görülmüştür (41,42). Kısa süreli soğuk maruziyetinde normal vücut ağırlığına sahip kişilerde KYD aktivasyonu fazla kilolu veya obezlere oranla daha yüksektir (5). Ancak insanlarda uzun süreli soğuğa maruz kalmanın KYD ve metabolik aktivite düzeyinde değişikliklere neden olup olmayacağı bilinmemektedir (17).

Kısa süreli soğuğa maruziyete ve besin alımına cevap olarak sempatik aktivite geçici olarak artar ve bu durum KYD'nun kısa süreli uyarılmasına neden olur. Bu duruma soğuk kaynaklı termogenezis ve besinlerin termik etkisi olarak adlandırılır. Sempatik aktivitedeki artış KYD'na substrat sağlayarak enerji harcamasına neden olmaktadır (17). Uzun süreli soğuk maruziyeti ile KYD miktar ve aktivitesi arttığında, leptin ve tiroid hormonları etkilenmemektedir. Kahverengi yağ dokusunda yüksek substrat kullanımı ile vücut yağ depolarının azalmasına ve zayıflamaya neden olmaktadır (17). Bunun sonucunda adipoz doku kaybı dolaşımdaki leptin ve diğer enerji depolarını koruyan sinyallerde azalmaya yol açmaktadır. Bu adaptasyonlar besin alımının artması, SSS'de ve tiroid aktivitesinde azalma gibi telafi mekanizmalarını harekete geçirerek vücut ağırlığında artışa yatkınlık sağlar (43).

Carter ve ark. (44) yaptığı bir çalışmada, farelerde soğuk, yanık ve deri yaralanmalarının KYD üzerine etkileri makroskopik ve mikroskopik olarak araştırılmıştır. Her üç stres durumunda da KYD'nda etkileyici biçimde değişiklikler oluşmuştur. Makroskopik olarak, stres altındaki hayvanlarda KYD oldukça koyulaşmıştır. Mikroskopik olarak, ise yağ bileşenlerinde anlamlı düzeyde düşüş görülmüştür. Kahverengi yağ dokusunda FDG tutulumu en çok soğuk maruziyeti olmak üzere her 3 durumda da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (44). Kahverengi yağ dokusu aktivasyonu sadece besin alımı ve soğuk maruziyeti ile olmamakla birlikte, en çok aktive eden etmenin kısa süreli soğuk maruziyeti olduğu görülmektedir.

Egzersiz - Adipoz Dokular ve Enerji Harcamasına Katkısı
Egzersiz beyaz yağ dokusu morfolojisi ve biyokimyasal

özellikleri üzerinde derin etkileri olabilir. Adipozitleri küçültebilir ve lipit içeriğini azaltabilir (45). Egzersize bağlı adiposit büyüklüğü ve lipit içeriğindeki azalma hem scBYD hem de vBYD'nda meydana gelir. (23,46) Egzersiz ile scBYD'nda bej adipozitlerin ekspresyonu artar. Kemirgenler egzersize maruz bırakıldığında UCP1'de artış ve KYD'nun diğer belirtileri ile bejleşme ortaya çıktığı görülmüştür (23,47,48). Egzersiz süresince SSS aktive olsa da egzersizin KYD aktivitesi üzerindeki etkisi açık değildir. Koşu egzersizi süresince sempatik aktivitedeki artış ile KYD'nda geçici ısı üretimi olmaktadır (48). Kronik egzersiz süresince KYD'nda termogenezisin olmaması, KYD ağırlığının azalması ve DNA içeriği, egzersiz süresince KYD'nun hipoaktif olduğunu düşündürmektedir (49,50).

Hayvan modellerinde KYD aktivasyonunda egzersizin potansiyel etkileri açık değildir. Cannon ve Nedegaard (50) 2004 yılında egzersiz sırasında KYD'nun hipoaktif olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu düşünce hayvan modelleri ile yapılan birkaç çalışma ile doğrulanmıştır. Segave ve ark. (51) haftada 5 gün yapılan koşma egzersizinden sonra ya da 9 hafta sonrasında KYD'nun termojenik aktivitesinde fark bulamamışlardır. Shibata ve Nagasaka (52) 5 hafta süresince günlük koşu yapmanın interskapular KYD boyutunda değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Wickler ve ark. (53) koşubandında 6 hafta süresince, 90 dk/gün koşmanın KYD'nun dinlenme oksijen tüketiminde, norepinefrin kaynaklı oksijen tüketimine ve kahverengi yağ dokusu kan akışına herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Daha yeni çalışmalar ile ratlarda 6 haftalık egzersiz programından sonra kahverengi adipozitlerin artmış metabolik etkinliği ve termojenik programın (UCP1) zayıf aktivasyonu bildirilmiştir (49).

Egzersiz SSS'ni uyarır ve katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) salımını uyarır. Egzersize bağlı adrenerjik uyarının KYD'nda hem akut (UCP-1 aktivasyonu, lipolizisin uyarılması) hem de kronik (UCP-1 gen transkripsiyonu, mitokondriyal biyogenezis, KYD'nun hiperplazisi, BYD'nda kahverengi adipozitlerin oluşması) etkileri vardır (54). Bu nedenle ağırlık kaybı amaçlanan durumlarda diyetdeki değişikliklerle eş zamanlı olarak düzenli egzersizin aktiviteden kaynaklı enerji harcamasına ek olarak vücut bileşiminde ve yağ dokularında olumlu etkileri olacağı dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Bireylerde yüksek kahverengi yağ dokusu aktivitesi düşük vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte KYD miktarı azalırken vücut ağırlığında artış görülür. Beyaz yağ dokusunun fazlalığı obezite, insülin direnci gelişim riski ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Hem beyaz hem de kahverengi adipoz dokular enerji depolama ve harcaması arasındaki dengenin korunmasına yardımcı olur. Bu denge adipozitlerin termoregülasyondaki ve hormonal yollardaki fonksiyonları sayesinde olmaktadır. Ağırlık kaybı hedeflenen beslenme tedavilerinde vücut ağırlığındaki değişimin takibi kadar, vücut bileşiminin değerlendirilmesi ve vücut yağ kütlesinden ağırlık kaybının izlenmesi obezite ile mücadelede başarıyı arttıracaktır. Egzersizin, toplam enerji harcamasına

katkısı yanında SSS aracılığı ile vücut yağ dokularında oluşturduğu KYD hiperplazisi ve BYD'nda kahverengi adipozitlerin oluşması gibi enerji harcamasını artırıcı etkileri önemlidir. Obezite ve ilişkili kronik hastalıkların tedavisinde; beslenme tedavisi ve düzenli egzersiz kombinasyonlarının sinerjik etkileri dikkate alınmalıdır. Obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonlardan korunmak ve yeni çözümler geliştirilebilmek için yağ dokularının vücutta enerji harcaması üzerine etkileri ve uyarılar konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

References

1. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 2010; 58: 15-23.
2. Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831(5):969-85.
3. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England Journal of Medicine* 2009;360: 1509-1517.
4. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglin M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine* 2009;360(15):1518-25.
5. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine* 2009;360(15):1500-8.
6. Gilsanz V, Smith ML, Goodarzi F, Kim M, Wren TA, Hu HH. Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *The Journal of pediatrics* 2012;160(4):604-9.
7. Saito M. Brown Adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes & Metabolism Journal* 2013;37(1):22-9.
8. De Pauw A, Tejerina S, Raes M, Keijer J, Arnould T. Mitochondrial (dys) function in adipocyte (de) differentiation and systemic metabolic alterations. *The American journal of pathology* 2009;175(3):927-39.
9. Boudina S, Graham T E. Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue. *Experimental physiology* 2014;99: 1168-1178.
10. Medina-Gómez G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;26(6):791-804.
11. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104(11):4401-6.
12. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, Tempst P. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008;454:961-967.
13. Farmer, SR. Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell* 2008;134(5):726-727.
14. Kim SH, Plutzky J. Brown fat and browning for the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Diabetes & metabolism journal* 2016;40(1):12-21.
15. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Cicognani A, Gasbarrini G. Measurement of body fat in healthy elderly men: a comparison of methods. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 1999;54(2):70-76.
16. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity* 2011;19(9):1755-60.
17. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Brown adipose tissue mechanisms and potential therapeutic targets. *Circulation* 2012;125(22):2782-91.
18. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, Spiegelman BM. The future of brown adipose tissues in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(8):1704-7.
19. Smith RE. Thermogenic activity of the hibernating gland in the cold-acclimated rat. *Physiologist* 1961;4:113.
20. Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *In Effectors of Thermogenesis* 1978; 89-93.
21. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhalaf K, Alavi A, Torigian DA. Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *In Seminars in nuclear medicine* 2007;37(3):195-205.
22. Thien T, Tran and C. Ronald Kahn. Transplantation of Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells as a Tool to Study Metabolic Physiology and for Treatment of Disease. *Nat Rev Endocrinol* 2010 6(4):195-213.
23. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes* 2015;64(7):2361-8.
24. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2008, 11.5: 566.
25. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature—evaluation with 18F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* 2003;44(8):1267-70.
26. Hu HH. Magnetic resonance of brown adipose tissue: a review of current techniques. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering* 2015, 43;2-3:161-168.
27. Ahabab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir

- Bakış. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni. 2011; 49: 96-98.
28. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, Barnett AH, Kumar S. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53(4):430-4.
29. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2006;26:409-420.
30. Rezai-Zadeh K, Yu S, Jiang Y, Laque A, Schwartzburg C, Morrison CD, Derbenev AV, Zsombok A, Münzberg H. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus are key regulators of energy expenditure and body weight, but not food intake. *Molecular metabolism* 2014;3(7):681-93.
31. Commins SP, Watson PM, Frampton IC, Gettys TW. Leptin selectively reduces white adipose tissue in mice via a UCP1-dependent mechanism in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2001;280(2):372-7.
32. Van Swieten MM, Pandit R, Adan RA, van der Plasse G. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus. *Journal of chemical neuroanatomy* 2014;61:207-20.
33. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponektin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta* 2013;417:80-84.
34. Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponektin. *Current opinion in pharmacology* 2006;6(6):580-5.
35. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26(3):178-82.
36. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences* 2014;15(4):6184-223.
37. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *In Seminars in cell & developmental biology* 1999;10(1): 19-29.
38. Klingenspor M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Experimental physiology* 2003;88:141-148.
39. Inokuma KI, Ogura-Okamoto Y, Toda C, Kimura K, Yamashita H, Saito M. Uncoupling protein 1 is necessary for norepinephrine-induced glucose utilization in brown adipose tissue. *Diabetes* 2005;54(5):1385-91.
40. Shimizu Y, Nikami H, Saito M. Sympathetic activation of glucose utilization in brown adipose tissue in rats. *Journal of biochemistry* 1991;110(5):688-92.
41. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *Journal of anatomy* 2009;214(1):171-8.
42. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, Giacobino JP, De Matteis R, Cinti S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2010;298(6):1244-53.
43. Saito M, Okamoto-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009;58(7):1526-31.
44. Carter EA, Bonab AA, Hamrahi V, Pitman J, Winter D, Macintosh LJ, Cyr EM, Paul K, Yerxa J, Jung W, Tompkins RG. Effects of burn injury, cold stress and cutaneous wound injury on the morphology and energy metabolism of murine brown adipose tissue (BAT) in vivo. *Life sciences* 2011;89(3):78-85.
45. Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, Goodyear LJ. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009;297(2):495-504.
46. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, Lee MY, Takahashi H, So K, Hitchcox KM, Markan KR, Hellbach K, Hirshman MF, Tseng YH. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. *Diabetes*. 2015;64(6):2002-14.
47. Sutherland LN, Bomhof MR, Capozzi LC, Basaraba SA, Wright DC. Exercise and adrenaline increase PGC-1 α mRNA expression in rat adipose tissue. *The Journal of physiology* 2009;587(7):1607-17.
48. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, During MJ. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell metabolism* 2011;14(3):324-38.
49. De Matteis R, Lucertini F, Guescini M, Polidori E, Zeppa S, Stocchi V, Cinti S, Cuppini R. Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013;23(6):582-90.
50. Cannon B, Nedergaard JA. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews* 2004;84(1):277-359.
51. Segawa M, Oh-Ishi S, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagasawa J, Kawada T, Fushiki T, Ohno H. Effect of running training on brown adipose tissue activity in rats: a reevaluation. *Research communications in molecular pathology and pharmacology* 1998;100(1):77-82.
52. Shibata H, Nagasaka T. The effect of forced running on heat production in brown adipose tissue in rats. *Physiology & behavior* 1987;39(3):377-80.

53. Wickler SJ, Stern JS, Glick Z, Horwitz BA. Thermogenic capacity and brown fat in rats exercise-trained by running. *Metabolism* 1987;36(1):76-81.

54. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of exercise in the activation of brown adipose tissue. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2015;67(1):21-32.