

Obezitenin inflamasyon ile ilişkisi

Betül KOÇAK^a, Başak ÖNEY^b

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite; sağlık için risk durumu oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon ise, immünolojik veya immünolojik olmayan her türlü zararlı, yabancı etkene karşı organizmanın verdiği doğal savunma yanıtıdır. Eğer inflamasyon, kişinin kendi dokularına karşı gelişip, yeterince kontrol edilemezse kronik inflamasyona dönüşür bu da diyabet, obezite ve kanserin de içinde bulunduğu çeşitli patolojileri ortaya çıkarır. Leptin immün yanıtı farklı düzeylerde etkiler. Adiponektin antiinflamatuvar bir hormondur. Leptin ile ters immün yanıtlara sahiptir. Antiinflamatuvar interlökin'ler olan IL-10 ve IL-1 reseptör agonisti salınımını stimüle eder. Bu iki temel adipokinin seviyelerindeki değişiklikler obezitede insülin direnci ve sistemik inflamasyonun gelişmesine ve sürdürülmesine neden olabilir. Diyetin yağ asidi örüntüsünün inflamasyon üzerine farklı etkilerinin olduğu, doymuş yağ asitlerinin hastalık gelişimini tetikleyici proinflamatuvar etki gösterirken, omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin hastalık oluşumundaki ara basamakları inhibe ettiği gösterilmiştir. İnflamasyon ve değişmiş immün yanıt obezitenin iki önemli bileşenidir. Obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların oluşumunda büyük rol oynarlar. Bu derlemede obezitenin inflamasyon ve bağışıklık sistemi üzerinde oluşturduğu etkilerin, güncel veriler ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, inflamasyon, leptin, yağ asidi

Relationship of obesity with inflammation

ABSTRACT

The World Health Organization defines obesity as abnormal or excessive fat accumulation that poses a risk to health. Inflammation, on the other hand, is the natural defense response of the organism against all kinds of harmful, foreign factors, whether immunological or non-immunological. In cases where inflammation develops against one's own tissues and cannot be adequately controlled, various pathologies including diabetes, obesity, and cancer occur. Leptin affects the immune response at different levels. Adiponectin is an anti-inflammatory hormone. It has adverse immune responses with leptin. It stimulates the release of IL-10 and IL-1 receptor agonists, which are anti-inflammatory interleukins. Changes in the levels of these two basic adipokinins may lead to the development and continuity of insulin resistance and systemic inflammation in obesity. It has been shown that the fatty acid pattern of the diet has different effects on inflammation, that saturated fatty acids have a proinflammatory effect that triggers disease development, while omega-6 polyunsaturated fatty acids inhibit steps in disease formation. Inflammation and altered immune response are two important components of obesity. They play a major role in the formation of metabolic diseases associated with obesity. This review, it is aimed to examine the effects of obesity on inflammation and the immune system in light of current information.

Keywords: Obesity, inflammation, leptin, fatty acid

Geliş Tarihi: 14.09.2021

Kabul Tarihi: 13.12.2021

^aİstanbul Atlas Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, e-posta: betul.kocak@atlas.edu.tr, ORCID:0000-0003-3664-9066

^bBezmiâlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, e-posta: bacoskun@bezmialem.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2695-6978

Sorumlu Yazar/Correspondence: Betül Koçak e-posta: betul.kocak@atlas.edu.tr

Atıf: Koçak B, Öney B. Obezitenin inflamasyon ile ilişkisi. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi 2021;3(3):174-177.

Citation: Koçak B, Öney B. Relationship of obesity with inflammation. Journal of Health and Life Science 2021;3(3):174-177.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (DSÖ) obezite; sağlık için risk durumu oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Birçok hastalığa ve soruna yol açan obezitenin prevalansı son yıllarda çevresel değişiklikler ile büyük ölçüde artmıştır. Obezite başta diyabet olmak üzere birçok kronik hastalık için önemli bir risk faktörüdür.¹

İnflamasyon ise, immünolojik veya immünolojik olmayan her türlü yabancı ve yıkıcı etkene karşı vücudun vermiş olduğu doğal bir savunma yanıtıdır. Bu biyolojik yanıt, önce hücre hasarının nedenlerini ortadan kaldırıp, zararlı etkenleri olduğu yerde sınırlı tutarak kontrol sağlar ardından hücre hasarı sonucu oluşan nekrotik hücreleri ve dokuları ortamdaki uzaklaştırarak dokunun yeniden yapılanmasını ve iyileşmesini başlatır. Eğer inflamasyon, kişinin kendi dokularına karşı gelişip, yeterince kontrol edilemezse kronik inflamasyona dönüşür bu da diyabet, obezite ve kanserin de içinde bulunduğu çeşitli patolojileri ortaya çıkarır.²

Fazla kilolu ve obez yetişkinlerde dolaşımdaki inflamatuvar sitokin seviyelerinin (TNF α , IL-6 veya C-reaktif protein (CRP) gibi) değişiklik gösterdiği bildirilmiştir.³ Obezitede inflamasyon adipoz doku aracılığı ile meydana gelmektedir. Vücut yağ oranı fazla olan bireylerde adipoz dokudan yüksek oranda TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. Bu sitokinler karaciğerde CRP'yi uyarır ve bu durumda kronik inflamasyonun oluşmasına neden olur.⁴ Beden kütle indeksinin (BKİ) yükselmesiyle birlikte İnflamasyon mediyatörlerinin salınımı da artar, bunun sonucunda inflamasyon mediyatörleri obeziteye bağlı olumsuz sonuçlara neden olur.⁵ Daha spesifik olarak, vücut yağ miktarının, inflamatuvar proteinlerin serum seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir ve abdominal obezite belirteçlerinin (örneğin bel çevresi), inflamatuvar belirteçlerle BKİ veya total vücut yağından daha güçlü bir şekilde ilişkisi bulunmaktadır. Aynı zamanda, bu ilişkiler sağlıklı bireyler için de bu şekildedir.⁶ Örneğin Hermsdorff ve ark. toplam ve abdominal yağ için pro-inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkileri analiz etmişlerdir. Bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçümüne göre abdominal yağ birikimi fazla olmasının CRP, kompleman faktörü C3, IL-6 ve retinol bağlayıcı protein 4 konsantrasyonları üzerine etkisi olduğu bulunmuştur. Toplam vücut yağının ise sadece IL-6 üzerine etkisi olduğu bulunmuştur.⁷ Obez olmayan sağlıklı hastalarda yapılan bir çalışmada yine abdominal yağlanma ile CRP arasında pozitif ilişki bulunmuştur.⁸

İnflamasyon ile ilişkili hastalıklar yaşlılarda daha yaygın olmasına rağmen, inflamasyon yaşlanmanın sonucunda gelişmemektedir. Yetişkinler hatta çocuklarda bile bu hastalıklar görülebilmektedir. Günümüzde çocukların, yetişkinlik döneminde daha

sık rastlanılan, obezite ile ilişkilendirilen metabolik hastalıkların tanısını alması yaygınlaşmıştır.⁹

CRP seviyesinin vücut yağı ile ilişkili olduğuna dair son yıllarda çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan geniş çapta çalışmalar vardır.¹⁰ Fazla kilolu pediatrik popülasyonda CRP, IL-6 ve TNF α gibi inflamasyon ile ilişkili proteinler dolaşımında daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir.¹¹ Fazla kilolu ve obez çocuklar için yürütülen bir yıl boyunca her bir katılımcı ile 20 görüşme gerçekleştirilen müdahale çalışması EVASYON (beslenme ve fiziksel aktivite eğitimi) sonucunda serum leptin düzeylerinde düşüş ve aynı zamanda inflamasyon ilişkili proteinlerde (IL-8, IL-10, TNF α) düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşün daha çok fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür.¹²

Viseral Yağ ve Toplam Yağ Arasındaki Fark

Adipoz dokunun karakteristik özellikleri lokasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik; visceral yağın insülin direnci, kardiyovasküler risk, metabolik bozukluklar gibi klinik durumlarda subkutan yağla kıyasla daha ilişkili bulunmasıdır.¹³

Vücuttaki adipoz dokunun dağılımı da obezitenin belirlenmesinde etken rol oynamaktadır. Makrofajların sızması visceral yağ dokuda subkutana göre daha fazla görülmüştür. Antiinflamatuvar adiponektinin gen ekspresyonu visceralde subkutana göre daha düşük bulunmuştur.¹⁴

Yakın zamanda visceral yağdan ayrıştırılmış endotel hücrelerinin anjiyogenesis ve inflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonunun subkutan visceral hücrelerine kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur.¹⁵

Adipoz Dokuda İnflamatuvar Yanıtın Gelişmesi ve Mekanizması

Yağ dokusu fibroblast, endotel ve geniş çeşitlilikte immün hücre içerir. Bu nedenle de hem endokrin hem de immün organ olarak bilinir. Hipertrofik yağ dokusuna indüklenen inflamasyon insülin duyarlılığının kaybolmasına, dolaşımda serbest yağ asidi ve TG artışına sebep olur. Ayrıca karaciğer, kas, pankreasta disfonksiyonel ektopik yağ depolanmasına neden olur. Metabolik sendromda kanda artan proinflamatuvar sitokinler CRP artışına sebep olur. Sürecin uzaması lipid metabolizmasının ve immün sistemin daha fazla bozulmasına neden olur ve bunun sonucunda da kronik low-grade inflamasyon tablosu ortaya çıkar.¹⁶ Sitokinler gen ekspresyonunu düzenleyen kimyasal mesajcılardır. Obezitede artmış sitokin üretimi vardır. Yüksek besin alımının ve depolanmasının olduğu bir durumda hücre içerisinde homeostazi sağlamak için sitokinler daha fazla üretilir.¹⁷

IL-6 ve TNF α gibi bazı sitokinlerin insulin direncini indükleyici etkileri vardır. Bu sitokinlerin üretimi hücre bazında bakıldığında hücrenin daha fazla hipertrofiye uğramasını engelleyecek ve homeostazı sağlayacak bir yanıt olsa da obezite durumu devam ettiği sürece bu inflamatuvar yanıtlar bölgesel bir reaksiyondan sistemik kronik bir duruma dönüşmeye başlayacaktır.¹³

Adipoz Doku İnflamasyonunun Mekanizması

Adipokinler inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini ve salınımını düzenler. Adipoz doku büyük miktarlarda biyoaktif molekül salgılar, bunlara genel olarak adipokinler denilir ve immün etkileyici faaliyetleri vardır. Leptin keşfedilen ilk adipokindir. Immün yanıtı farklı düzeylerde etkiler; TNF α , IL-6, IL-12'yi indüklemekte bunlardan biridir.¹⁸ Vücut yağ oranının artmasıyla dolaşımdaki leptin düzeyi de artış gösterir. Ancak bilindiği gibi obezite durumunda körelmiş leptin yanıtı vardır ve bu durumu hiperleptinemi izler.

Adiponektin antiinflamatuvar bir hormondur. Leptin ile ters immün yanıtlara sahiptir. Antiinflamatuvar IL'ler olan IL-10 ve IL-1 reseptör agonisti salınımını stimüle eder. Leptinin aksine adiponektin konsantrasyonu vücut ağırlığı ile ters oranda ilişki gösterir. Bu iki temel adipokinin seviyelerindeki değişiklikler obezitede eş zamanlı bulunan insulin direnci ve sistemik inflamasyonun gelişmesine ve sürdürülmesine neden olabilir.¹⁹

Yağ Asitlerinin İnflamasyon Üzerine Etkisi

Anormal kan lipid seviyeleri yükselişi obezitede yaygın bir tablodur. Bu yükseliş hakkında farklı senaryolar vardır. Bunlardan biri adipoz doku genişlemesi hipotezidir. Bu hipoteze göre adipoz dokunun genişlemek ve enerji depolamak için sınırlı kapasitesi vardır. Bu limitin aşılmasıyla lipoliz gerçekleşir ve kana NEFA (esterlenmemiş yağ asidi) salınımı olur. NEFA diğer organlar ve dokulara ulaşır. Bunlar üzerinde zehirli etkilere sahiptir. Bu zehirli etkilere birine örnek olarak lipotoksiste olarak bilinen insulin aktivitesine direnç gösterilebilir.²⁰

Elzem yağ asitleri linoleik ve linolenik asit türevlerinden oluşan eikozanoidler inflamatuvar yanıtta rol oynamaktadır. Diyetin yağ asidi örüntüsünün inflamasyon üzerine farklı etkilerinin olduğu, doymuş yağ asitlerinin hastalık gelişimini tetikleyici proinflamatuvar etki gösterirken, omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin hastalık oluşumundaki ara basamakları inhibe ettiği gösterilmiştir.²¹

Farklı kilolardaki ikizler arasında yapılan çalışmalarda obez olan ikizlerde insulin direncine eşlik eden inflamatuvar yanıt olduğu tespit edilmiştir. İkizlerin adipoz doku yağ asitleri kompozisyonu kıyaslandığında obez ikizde normal ağırlıktaki ikize göre stearik, linoleik, a-linolenik asitler düşük

düzeylerde bulunurken, palmitoleik ve araşidonik asit seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür.²²

Doymuş yağ asitleri tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve IL-6 salınımını stimüle ettikleri için önemlidir. Buna karşılık omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar etki gösterirler. Omega-3 yağ asitleri; araşidonik asit türevi olan eikozanoidlerin inflamatuvar etkilerini azaltmakta, EPA (Eikosa Pentaenoik Asit) kaynaklı eikozanoidleri (araşidonik asit kaynaklı olanlara göre daha az inflamatuvar olan) artırmakta, EPA ve DHA (Dokosa Heksaenoik Asit) türevi olan ve antiinflamatuvar etkili rezolvinleri arttırmaktadır. Ayrıca NF- κ B aktivasyonunu azaltıp PPAR- γ aktivasyonu yoluyla çeşitli sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8) üretimini azaltmaktadır. Bir yandan da adezyon molekülleri ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltmaktadır.²³

SONUÇ

Sonuç olarak inflamasyon ve değişime uğramış immün yanıt obezitenin iki önemli bileşenidir. Bu bileşenler obezite ile ilişkili metabolik hastalıkların oluşumunda büyük rol oynarlar. Obezite ile ilişkili kronik sistemik inflamasyonun kaynağı adipoz dokunun disfonksiyonudur. Immün sistem ve adipoz doku arasındaki ilişki bu sorunun açıklaması olabilir.

KAYNAKLAR

1. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *Journal of the Association of Physicians*. 2006;99(9):565-579.
2. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;105(2):141-150.
3. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;69(1):29-35.
4. Özbayer C, Yağcı E, Hülyam K. Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2018;1(2):27-36.
5. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu A, Yıldız Ö, Karademirci İ, Çoker İ. Yüksek duyarlılık c-reaktif protein (hs-crP) ve obezite ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2012;10(1):1-7.
6. Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *International Journal of Obesity*. 2001;25(10):1407-1415.
7. Hermsdorff HHM, Zulet MA, Puchau B, Martinez JA. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation*. 2011;34(3):161-170.
8. Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1734-1736.

9. Wärnberg J, Nova E, Romeo J, Moreno LA, Sjöström M, Marcos A. Lifestyle-related determinants of inflammation in adolescence. *British Journal of Nutrition*. 2007;98(S1):S116-S120.
10. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(5):464-471.
11. Gøbel RJ, Jensen SM, Frøkiær H, Mølgaard C, Michaelsen KF. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. *Acta Paediatrica*. 2012;101(2):192-200.
12. Romeo J, Martinez-Gomez D, Diaz LE, et al. Changes in cardiometabolic risk factors, appetite-controlling hormones and cytokines after a treatment program in overweight adolescents: preliminary findings from the EVASYON study. *Pediatric Diabetes*. 2011;12(4pt2):372-380.
13. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*. 2006;17(1):4-12.
14. Canello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 2006;55(6):1554-1561.
15. Villaret A, Galitzky J, Decaunes P, et al. Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes*. 2010;59(11):2755-2763.
16. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity*. 2015;23(3):512-518.
17. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867.
18. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(10):772-783.
19. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(2):332-338.
20. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome-an allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(3):338-349.
21. Sui YH, Luo WJ, Xu QY, Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World journal of Gastroenterology*. 2016;22(8):2533.
22. Pietiläinen KH, Rog T, Seppänen-Laakso T, et al. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biology*. 2011;9(6): e1000623.
23. Arita M. Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy. *Allergology International*. 2016;65(Supplement. 1):2-5.