

**ARTICLE TYPE: REVIEW****Adipoz Doku ve Adissp (Adipose Secreted Signaling Protein)  
Adipose Tissue and Adissp (Adipose Secreted Signalling Protein)**Reşat Dikme<sup>1</sup><sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Diyaliz, Şanlıurfa, Türkiye, [rdikme@harran.edu.tr](mailto:rdikme@harran.edu.tr), ORCID: 0000-0001-9157-7830**ÖZET**

Adissp (Adipose Secreted Signaling Protein) yağ dokusundan salınan bir protein olup, beyaz yağ dokusunun termogenezisini ve glukoz homeostazını düzenleyen önemli bir adipokin olarak bilinmektedir. Adissp, termogenezisi artırarak glukoz homeostazını iyileştirir ve korur. Adissp ayrıca obezite ile ilişkili sistemik metabolik bozukluklara katkıda bulunan yağ dokusundan salınan biyoaktif bir madde olarak görev yapar. Obezite durumunda yağ dokusundan salınan adipokinlerin üretiminde veya salınımında bozukluklar, birçok hastalığın komplikasyonlarına neden olabilmekte, yaşam koşullarının kalitesini düşürebilmekte ve mortalite oranını artırabilmektedir. Bu protein, yağ dokusundan salınan ve metabolik etkilere sahip olan önemli bir moleküldür. Bu derlemede yağ dokusu ve Adissp hakkında bilgiler verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adissp, Adipose Secreted Signaling Protein, Yağ Dokusu, Kardiyovasküler Hastalıklar.**ABSTRACT**

Adissp (Adipose Secreted Signalling Protein) is a protein released from adipose tissue and is known as an important adipokine that regulates thermogenesis and glucose homeostasis of white adipose tissue. Adissp improves and maintains glucose homeostasis by increasing thermogenesis. Adissp also acts as a bioactive substance released from adipose tissue that contributes to systemic metabolic disorders associated with obesity. In obesity, defects in the production or release of adipokines released from adipose tissue can cause complications of many diseases, reduce the quality of living conditions and increase the mortality rate. This protein is an important molecule released from adipose tissue and has metabolic effects. In this review, information about adipose tissue and Adissp is given.

**Keywords:** Adissp, Adipose Secreted Signaling Protein, Adipose Tissue, Cardiovascular Diseases.**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Yasemin Hacıhanlı, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, [yaseminhacanli@gmail.com](mailto:yaseminhacanli@gmail.com), 0000-0002-4427-8149**Atf /Cite:** Dikme R. Adipoz doku ve Adissp (Adipose secreted signaling protein). Mehes Journal. 2024 (2); 1: 18-24.The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## GİRİŞ

Adipoz Salgılanan Sinyal Proteini anlamına gelen Adissp'nin yapısı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan araştırmalarda Adissp proteinin işlevi ve adipoz doku düzenlemesine katılımı vurgulanırken, spesifik yapısal özelliklerine ilişkin ayrıntılar sağlanan kaynaklarda bilgilere rastlanmamıştır. Adissp'nin farklı dokulardaki ifade biçimi, özellikle insan yağ dokusunda olmak üzere yağ dokusunda zenginleşme göstermektedir. Çalışmalar, Adissp ekspresyonunun ob/ob farelerin kahverengi yağ dokusunda (BAT) ve inguinal beyaz yağ dokusunda (WAT) azaldığını göstermiştir. Buna ek olarak, Adissp ekspresyonu, obezitesi olan insan deneklerin adipositlerinde zayıf deneklere kıyasla daha düşüktür. Özellikle deri altı yağ dokusu örneklerinden elde edilen mikroarray verileri üzerinde yapılan doğrusal regresyon analizleri, yağ dokusunda Adissp ekspresyonunun zenginleştiğini daha da doğrulamıştır. Salgılanan bir protein olarak tanımlanan Adissp'nin önemli bir kısmı inkübasyon sırasında ortama salgılanmaktadır. Bu bulgular, özellikle obezite ve metabolik düzenleme bağlamında, yağ dokusunda farklı bir ekspresyon modeline sahip bir adipokin olarak Adissp'nin önemini toplu olarak vurgulamaktadır.

## Adipoz Doku

Vücut yağı olarak da bilinen yağ dokusu (Adipoz dokusu) vücudunuz boyunca uzanan, çoğunlukla adipositlerden oluşan gevşek bir bağ dokusudur. Adipoz doku cilt altında (Subkutan yağ-deri altı yağ), iç organların arasında (visseral yağ), kalpte (Epikardiyal yağ) (1), yağ dokusu dışında (Ektopik yağ) ve hatta kemiklerin iç boşluklarında (kemik iliği yağ dokusu) bulunur. Adipoz doku; preadipositler, fibroblastlar, vasküler endotelial hücreler ve yağ dokusu makrofajları gibi çeşitli bağışıklık hücrelerini içeren hücrelerin stromal vasküler fraksiyonunu (SVF) içerir. Preadipositlerden türetilen adipoz dokusunun oluşumu kısmen adipoz genleri tarafından kontrol edilmektedir. Adipoz doku; beyaz yağ dokusu (white adipose tissue-WAT) ve kahverengi yağ dokusu (brown adipose tissue-BAT) olmak üzere ikiye ayrılır. Beyaz yağ dokusu enerji depolarken, kahverengi yağ dokusu vücut ısısı üretir. Klasik kahverengi adipositlere ek olarak hem beyaz hem de kahverengi adipositlerden ayrılan, benzersiz özelliklere sahip indüklenabilir adipositler (beyaz içinde kahverengi veya bej) bulunmaktadır (2).

Adipoz doku daha spesifik olarak kahverengi yağ dokusu olarak bilinmektedir. Ana rolü lipit formunda enerji depolamak olan Adipoz doku aynı zamanda vücudu yastık göreviyle izole eder. Deriyi de içeren integumenter sistemde adipoz doku deri altı tabakasında birikerek sıcak

ve soğuk yalıtım sağlar. Bu sayede adipoz doku organların çevresinde koruyucu dolgu sağlar. Adipoz dokusu birçok küçük kan damarı içerir. Bununla birlikte, ana işlevi vücudun enerji ihtiyaçlarını karşılamak için oksitlenebilen bir lipit rezervi olan adipoz doku karaciğer tarafından şekerlerden üretilen trigliseritleri depolayarak vücudu aşırı glikozdan korur. Ayrıca bazı kanıtlar çoğunun yağ dokusunun kendisinde de karbonhidratlardan lipit sentezinin gerçekleştiğini göstermektedir (3). Adipoz doku normal koşullar altında beyne açlık ve diyet için geri bildirim sağlar.

Önceleri hormonal olarak inert olarak kabul edilen Adipoz doku; son yıllarda leptin, östrojen, resistin ve sitokinler (özellikle TNF $\alpha$ ) gibi hormonları ürettiği için önemli bir endokrin organ (4) olarak kabul edilmektedir (5). Vücudun farklı bölgelerindeki adipoz depoları farklı biyokimyasal profillere sahiptir. Adipoz doku; adipokinler olarak bilinen pro-enflamatuar belirteçlerin kronik salınımında rol oynar (6). Adipokinler tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroza içeren bir dizi hastalıktan oluşan metabolik sendromun gelişiminden sorumludur (5, 7).

### **Kalp hastalıklarıyla ilişki adipoz dokular**

#### **Epikardiyal yağ**

Epikardiyal yağ dokusu (EAT) kalbin etrafında biriken özel bir viseral yağ şeklidir ve kalp fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyebilecek çeşitli biyoaktif moleküller üreten metabolik olarak aktif bir organ olduğu bulunmuştur (1). EAT ile subkutan yağ karşılaştırıldığında, depolanan yağ asitlerinin adiposit fonksiyonu ve metabolizması üzerinde konuma özgü bir etkisi olduğunu düşündüren belirgin bileşen farklılıkları gözlenmiştir (8).

#### **Subkutan Yağ (Deri altı yağ)**

Visseral olmayan Subkutan yağın çoğu derinin hemen altında hipodermis adı verilen bir bölgede bulunur (9). Bu deri altı yağ, kalp hastalığı, kanser ve felç gibi obeziteyle ilişkili klasik patolojilerin çoğuyla doğrudan ilişkili değildir. Hatta bazı kanıtlar Subkutan yağın koruyucu olabileceğini göstermektedir (10). Uyluk ve kalça çevresindeki tipik kadın (veya jinekoid) vücut yağ dağılımı modeli deri altı yağdır. Visseral yağa kıyasla Subkutan Yağ daha az sağlık riski oluşturur (11). Diğer tüm yağ organları gibi Subkutan yağ da endokrin sistemin aktif bir parçası olup leptin ve resistin hormonlarını salgılar (9).

#### **Ektopik yağ (yağ dokusu dışındaki yağ)**

Ektopik yağ; trigliseritlerin yağ dokusu dışındaki karaciğer, iskelet kası, kalp ve pankreas gibi az miktarda yağ içermesi gereken dokularda depolanmasıdır (12). Bu durum hücrel işlevlere ve dolayısıyla organ işlevine müdahale edebilmekte ve tip-2 diyabette insülin direnci ile ilişkili olabilmektedir (13). Karın boşluğundaki organların etrafında nispeten yüksek miktarlarda depolanan Ektopik yağ visseral yağ ile karıştırılmamalıdır. Spesifik nedeni tam olarak bilinmeyen Ektopik yağ birikiminin sebebi muhtemelen aşırı enerji alımı ve fiziksel aktivitenin azalması ile ilgili genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bir kombinasyonudur.

### **Abdominal yağ**

Yağ hücreleri, trigliserit ve serbest yağ asidi seviyelerinin korunmasında ve insülin direncinin belirlenmesinde önemli bir fizyolojik role sahiptir (5). Abdominal yağ farklı bir metabolik profile sahip olup insülin direncini indüklemeye daha yatkındır. Bu durum merkezi obezitenin neden bozulmuş glikoz toleransının bir belirteci olduğunu ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (14). Giderek artan sayıda kanıtlar farklı yağ depolarının (abdominal, omental, perikardiyal) farklı özelliklere sahip adipoz kaynaklı kök hücreler verdiğini de göstermektedir (15, 16).

### **Adipokinlerin Etkisi**

Adipokinler kısmen  $\beta$ -adrenerjik sinyallemeden bağımsız olarak protein kinaz A'yı (PKA) aktive ederek adipoz termojenezinde ve metabolik homeostazda önemli bir düzenleyici görevi görür (6). Adipoz termojenez, özelleşmiş yağ hücrelerinde veya adipositlerde makro besinlerin metabolizması yoluyla kaybedilen ısı enerjisidir. Adipoz termojenezin altında yatan sinyal mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Adissp (Adipose secreted signaling protein) olarak adlandırılan ve daha önce karakterize edilmemiş adipokinler yağ dokusu termojenezi ve glikoz homeostazi için önemli bir düzenleyicidir. Yüksek oranda kahverengi yağ dokusuna özgü olan Adissp (kahverengi adipokin= batokin) (17) ekspresyonu ve salgılanması  $\beta$ 3-adrenerjik aktivasyon ile uyarılır.

Yapılan çalışmalar daha önce karakterize edilmemiş bir gen tarafından kodlanan Adissp'nin iyi niyetli, beyaz yağ hücreleriyle zenginleştirilmiş bir adipokin olduğunu göstermektedir (6). Adissp, varsayılan bir hücre yüzeyi reseptörüne bağlanır ve daha sonra  $\beta$ -AR aktivasyonundan bağımsız olarak beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini ve metabolik sağlığı teşvik etmek için aşağı akış protein kinase A (PKA)'yı aktive eder. Daha önce birkaç Adissp tanımlanmış olsa da diğer dokularda yüksek oranda eksprese edilen Adissp yağ dokusunda çok

düşük ekspresyona sahiptir. Yağ dokusundan salgılanan Adissp proteinlerin endojen seviyelerinin önemi bilinmemektedir. Adissp metabolik fizyolojide vazgeçilmez bir rol oynamaktadır (17). Adissp'nin glikoz metabolizması üzerindeki etkisi kısmen glikolize bağlanabilir. Alternatif olarak, Adissp ayrıca glisemik kontrolde sinyal verici bir role sahip olabilir. Adissp'nin Bej yağının glikoz metabolizmasını doğrudan düzenleyen faktörler salgıladığı varsayılmıştır (18, 19).

Yapılan bir çalışmada insan yağ dokusunda ADISSP ekspresyonu zayıf deneklerinkine kıyasla obezlerde daha düşük bulunmuştur (20, 21). 770 erkekten oluşan bir kohortun deri altı yağ dokusu örneklerinden elde edilen mikroarray verileri üzerinde doğrusal regresyon analizlerine göre ADISSP ekspresyon seviyeleri vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon göstermiştir (22). Yapılan çalışmalar adipoz termojenizde önemli olan Adissp'nin obezite ve diyabet tedavisi için terapötik bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (6).

## SONUÇ

Adissp insanlarda ve farelerde kahverengi yağ dokusunda yüksek oranda ve seçici olarak ifade edilen yeni bir karakterize edilmemiş adipokindir. Bu proteinin ifadesi normal insanlarda yağ dokusunda obez insanlara göre daha yüksektir ve vücut ağırlığı endeksi ile negatif korelasyon gösterir. Adissp'nin yağ dokusunda Ap2 promotörü tarafından aşırı ekspresyonu, adiposit termojenizini teşvik etmiş, oksijen tüketimini artırmış, glikolizi artırmış, vücut sıcaklığını yükseltmiş ve yüksek yağlı diyetlerin neden olduğu vücut ağırlığı artışına direnç göstermiştir. Yapılan araştırmalarda Adissp nakavt farelerin daha düşük vücut sıcaklığına, daha az adiposit termojenizine sahip olduğu ve yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite ve hiperglisemiye daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Adissp, beyaz adiposit esmerleşmesini ve kahverengi adiposit aktivitesini parakrin sinyalleme ile desteklemiş ancak endokrin sinyalleme ile desteklememiştir. Adipositlerdeki bir yüzey reseptörü Adissp'ye bağlansa da, reseptör geni hala doğrulanmamıştır ve bilinmemektedir. Moleküler mimarisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için Adissp'nin yapısal yönlerine odaklanan daha fazla araştırma veya özel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından,

bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

### **Etik Onay**

Çalışmamız derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

### **Çıkar Çatışması**

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

### **Yazar Katkıları**

Reşat DİKME: Literatür Tarama, Yazma.

### **Mali Destek/Finansman**

Yok

### **KAYNAKLAR**

1. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. "Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators". *Circulation*. 2003; 108 (20): 2460–2466.
2. Seale P, Lazar MA. Brown fat in humans: turning up the heat on obesity. *Diabetes*. 2009; 58:1482–4.
3. Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. "Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997; 65 (6): 1774–1782.
4. Kershaw EE, Flier JS. "Adipose tissue as an endocrine organ". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89 (6): 2548–2556.
5. Ye RZ, Richard G, Gévry N, Tchernof A, Carpentier AC. "Fat Cell Size: Measurement Methods, Pathophysiological Origins, and Relationships With Metabolic Dysregulations". *Endocrine Reviews*. 2002; 43 (1): 35–60.
6. Chen Q, Huang L, Pan D, Hu K, Li R, Friedline RH, Kim JK, Zhu LJ, Guertin DA, Wang YX. A brown fat-enriched adipokine Adissp controls adipose thermogenesis and glucose homeostasis. *Nat Commun*. 2022(10);13(1):7633.
7. Mancuso P. "The role of adipokines in chronic inflammation". *ImmunoTargets and Therapy*. 2016; 5: 47–56.
8. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, Abolfathi A, Darabi M, Darabi M, et al. "Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue". *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009; 7 (2): 125–131.
9. Hoehn K, Marieb EN. *Anatomy & Physiology* (3rd ed.). 2008. San Francisco, Calif.: Pearson/Benjamin Cummings.
10. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS . "Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot?". *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1068–1075.
11. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. "Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health". *International Journal of Obesity*. 2010; 34 (6): 949–959.
12. Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Enikolopov GN, Mintz A, Delbono O. "Role of pericytes in skeletal muscle regeneration and fat accumulation". *Stem Cells and Development*. 2013; 22 (16): 2298–2314.

13. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, et al. "Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions". *International Journal of Endocrinology*. 2012; 983814.
14. Dhaliwal SS, Welborn TA. "Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores". *The American Journal of Cardiology*. 2009; 103 (10): 1403–1407.
15. Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R, Ma XH, Gabriely I, Barzilai N (November 2002). "Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots". *Hormone and Metabolic Research*. 34 (11–12): 622–628.
16. Baglioni S, Cantini G, Poli G, Francalanci M, Squecco R, Di Franco A, et al. "Functional differences in visceral and subcutaneous fat pads originate from differences in the adipose stem cell". *PLOS ONE*. 2012; 7 (5): e36569.
17. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat. Med.* 2014; 20: 1436–1443.
18. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Investig.* 2013; 123: 215–223.
19. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, Lee MY, Takahashi H, So K, et al. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. *Diabetes*. 2015; 64: 2002–2014.
20. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibodybased proteomics. *Mol. Cell Proteom.* 2014; 13: 397–406.
21. Lee YH, Nair S, Rousseau E, Allison DB, Page GP, Tataranni PA, Bogardus C, Permana PA. Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs non-obese Pima Indians: increased expression of inflammation-related genes. *Diabetologia*. 2005; 48: 1776–1783.
22. Civelek M, Wu Y, Pan C, Raulerson CK, Ko A, He A, et al. Genetic regulation of adipose gene expression and cardio-metabolic traits. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100: 428–443.