

Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?

Berrin Zuhul Bulucu Altunkaynak*, Elvan Özbek*

ÖZET

Günümüzde yağ dokusunun bilinen fonksiyonlarına ek olarak salgıladığı adipokin adlı ürünler vasıtasıyla parakrin otokrin ve hatta endokrin etkilere de sahip olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda bu konuda yapılan klinik, biyokimyasal ve deneysel çalışmalar bilimsel gündemde önemli yer tutmaktadır. Bu derlemenin yazılma amacı, okuyucuların adipokinler hakkında temel bir fikir edinmelerini sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Yağ Dokusu, Adipokinler

Is Adipose Tissue an Endocrine Organ?

SUMMARY

Today, it was detected that adipose tissue has paracrine, otocrine and even endocrine effects via adipokines, derived from adipocytes in addition to its common functions. Recently, chlinical, biochemical and experimental studies about this subject significantly occupy to scientific journal. Aim of this review is to provide a basic opinion in respect of adipokines for readers.

Key Words: Adipose Tissue, Adipokines

1. Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler:

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından "taşlı yüzük" manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür.

2. Yağ Dokusunun Temel Fonksiyonları ve Adipokinler:

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanıma sahiptir.

Yağ dokusunun;

Enerji depolama

Yağda eriyen vitaminleri depolama

Fiziksel koruma

Isı üretimi fonksiyonlarına ek olarak,

Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (1).

Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir.

Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden Tümör Nekroz Faktörü (TNF), interlökin-6 ve resistin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (2).

Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (3). Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (4). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (5). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

Yağ dokusundan salınan başlıca adipokinler şunlardır:

A. İnsüline Karşı Hassasiyete Neden Olan Adipokinler:

İ. Adiponektin:

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteindir (5, 6). Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (6, 7). Ek olarak adiponektin makrofajlardan TNF α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır (8, 9). Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (8, 9).

İİ. Leptin:

Leptin 16 kDa ağırlığında bir proteindir. Vücuttaki enerji durumuna bağlı olarak yağ hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır (10). Leptin, ayrıca vücut lipid metabolizması, hematopoez (11), pankreatik beta hücre fonksiyonu (12), ovariyal hücre fonksiyonu (13) gibi farklı doku ve sistemler üzerine de etkilidir (14). Leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır (15). Serum ve yağ dokusunda leptin seviyelerinin düşmesi beyinde enerji açığı bulunduğunu göstermektedir. Leptin ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini de artırır. Yağ dokusundaki leptin mRNA ve protein seviyeleri, hem dolaşımdaki leptin düzeyleri hem de vücut yağı ile

ilişkilidir. Leptin iskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin hassasiyeti geliştirerek düşürür.

Leptin üretiminde vücuttaki adipositlerin büyüklüğü ve yerleşimi etkilidir (16). Buna karşın bu mekanizmanın geri kalan büyük kısmı henüz bilinmemektedir.

Büyük yağ hücreleri küçük yağ hücrelerinden daha fazla oranda leptin içermektedir. Yine deri altı yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla miktarda leptin salgılanmaktadır (16). Bir çok deneysel çalışma glikozun adipositlerden leptin salınması üzerindeki rolünün oldukça önemli olduğunu göstermiştir (17). Erkeklerde dışardan glikoz alımı açlıkta leptinin plazma düzeylerinin hızla düşmesini önlemektedir (18). Deneklere birkaç gün süreyle insülin verildiğinde leptin salgılanması uyarılmaktadır (19).

Yaş, ağırlık ve vücuttaki yağ miktarı açısından benzer olan kadınlar ve erkekler leptin üretimi açısından kıyaslanırsa kadınların erkeklerle oranla daha yüksek miktarlarda leptin ürettikleri gözlenmektedir (20). Bu sonuç muhtemelen cinsiyete bağlı olarak farklılık gösteren yağ depolanmasına, yağ depolarının yerleşimine ve testosteronun leptin üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlıdır.

Doğum esnasında, kız bebeklerin göbek kordonu kanındaki leptin miktarı erkek bebeklerinkinden daha fazladır (20). Bu durum leptin salgısının cinsiyet hormonları ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

B. İnsülin Direncine Neden Olan Adipokinler

İ. Resistin:

12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir proteindir. (Fizz3 olarak da bilinir). Resistin yağ dokusundan salınarak obez ve insüline dirençli farelerde insülin hassasiyetini düzenlemektedir (21).

Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre yağ dokusu örneklerindeki resistin mRNA düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (22).

İİ. Tümör Nekroz Faktörü (TNF):

TNF α çeşitli immünolojik fonksiyonları ile bilinen önemli bir sitokindir. Önceleri tümör



nekrozuna neden olabileceği ve hatta kanser, enfeksiyon gibi durumlarla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Obez kişilerde adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF α reseptörlerinin sentezi artmaktadır (23). TNF α bu etkileriyle obezite ve diyabette insülin drencinin gelişmesine katkıda bulunabilir. TNF α , insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder (24). TNF α insüline dirençli hayvanlarda lipid yıkımına neden olur (25). TNF α konsantrasyonu ağırlık kaybı ve anti tip-2 diabetik tedavisi ile düşmektedir (26). TNF α kullanımı tiroid hücre fonksiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır (27). TNF α 'nın hipotalamus üzerinde de önemli etkileri vardır. Sıçanlarda intravenöz TNF α enjeksiyonu GH sekresyonunu uyarır; TSH sekresyonunu ise inhibe eder (27, 28). Böylece, TNF apoptoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak, lipogenezini inhibe ederek ve lipolizi arttırarak yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir (29).

İİİ. İnterlökin-6:

Erkeklerde dolaşımdaki IL-6 önemli ölçüde (% 30) yağ dokusundan salınır (30). Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu deri altı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir (31). Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir (32). IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gözlenmiştir (32, 33). IL-6 reseptörlerinin hipotalamusta da bulunduğu ve ön hipofiz hormonlarının salınmasını uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (34). IL-6'nın obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonlarla bir bağlantısı olup olmadığı araştırılmaktadır.

C. Lipid Metabolizması ile İlişkili Adipokinler

İ. Adipsin:

Adipsin (ADIPosyte-trypSIN) 24 kDa ağırlığında yağ hücrelerinden salınan bir proteazdır ve insan faktör D ile yaklaşık aynı bileşenlere sahiptir (35). Bu proteaz acylation stimulating protein (ASP) sentezi için gereklidir. ASP lipogenez için uyarıcı bir faktördür (36). Adipsin konsantrasyonu obez kemirgen-

lerde düşük olmasına karşın, aşırı kilolu insanlarda oldukça yüksektir (yaklaşık 2 kat) (37). Aç bırakılan deneklerde adipsin düzeyinin düştüğü ve besin alımı ile birlikte tekrar yükseldiği tespit edilmiştir (38). Böbrekleri çıkarılan ob/ob farelerde dolaşımdaki adipsin seviyeleri yükselmektedir ve kortikosteron tedavisi ile adipsin seviyeleri tekrar düşmektedir (39).

İİ. Asilasyon Stimulating Protein (Asp):

ASP 76 aminoasitli bir proteindir; yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. Adipsin yağ hücrelerinde sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASP'ye çevrilir (36). Koroner arter hastalarının $\frac{1}{4}$ 'ünde ASP konsantrasyonu yüksektir (40). ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusu ve kas hücrelerinin membranlarına geçişini sağlar. Bu sonuç da yağ asidi ve trigliserid sentezinde kullanılan gliserol-3-fosfat sentezi için gerekli olan glikozu sağlar (41). Böylece ASP eksikliği dolaşımdaki yağ asitlerinin (dolayısıyla ağırlık artışına) ve trigliserit sentezinin artmasına neden olur (41).

İİİ. Aquaporin Adipose (Aqpap):

AQPap özellikle beyaz yağ dokusundan bol miktarda salınmaktadır. AQPap gliserolün karaciğerde glikoneogenez döngüsüne girişini kontrol ederek glikoz metabolizmasını düzenler. Farelerle yapılan deneylerde, AQPap salınımının açlık esnasında arttığı ve tekrar beslenmeyle ise düştüğü gözlenmiştir (42, 43).

D. Homeostazis ile İlgili Adipokinler

İ. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1):

Karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenen PAI-1 pıhtı oluşumunu düzenler (44). Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar (44). Aynı denekler üzerinde yapılan çalışmalarda abdominal yağ dokusundan deri altı yağ dokusuna kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla PAI-1 salgılandığı tespit edilmiştir (44). PAI-1 seviyeleri koroner arter hastalarında ve miyokardiyal infarktüste artmaktadır (45). PAI-1 serum seviyeleri kilo kaybı ve metformin alımı ile düşmektedir (46, 47).

İİ. Adiposit Renin Anjiotensin Sistemi:

Adiposit renin anjiotensin sistemi (RAS) adiposit farklılaşması ve lipid depolanması

üzerinde parakrin ve otokrin yollarla adiposit büyüklüğünü ve enerji depolanmasını düzenlemektedir. Anjiotensinojen (ATG), renin, anjiotensin converting enzim (ACE), anjiotensin II (Ang2), reseptörler (AT1, AT2) ayrıca non-renin anjiotensin kinazlardan olan katepsin D, katepsin G ve tonin yağ dokusundan üretilerek renin anjiotensin sisteminde rol oynayan bileşiklerdir (48-51). Adiposit renin anjiotensin sisteminin obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkide rolü olup olmadığı araştırılmaktadır.

E. Diğer Adiposit Proteinler

İ. Metallothionein:

Metallothionein adipositlerden salgılanan metal bağlayıcı bir proteindir. Fonksiyonunun yağ asitlerini oksidasyondan korumak olduğu düşünülmektedir (52). Kültüre edilmiş motor nöronlarla yapılmış çalışmalarda metallothionein' in oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (52). Metallothionein genleri (MT-1 ve MT-2) yağ dokusu farklılaşmasının erken dönemlerinde salınırlar. İn vitro şartlarda MT-1 transkripsiyonu dexametazon, forskolin ve bromo-cAMP ile ve daha düşük düzeyde de insülin ve leptin ile uyarılmaktadır (53).

İİ. FIAF (Fasting-Induced Adipose Factor):

FIAF (Fasting-Induced Adipose Factor) adipositlerden sentezlenen bir proteindir ve açlıkta yükselir. Ayrıca peroxisome proliferation activated receptor (PPAR) ile de etkileştiği bilinmektedir (54). Yukarıda anlatılanlara ek olarak:

1. Lipoprotein lipaz (LPL)
2. Kolesterol ester transfer proteini (CETP)
3. Apolipoprotein E (apo E)
4. Adipophilin
5. Monobutyrim

yağ dokusundan sentezlenen diğer önemli adipokinlerdir (55).

Sonuç olarak; yağ dokusu artışının obezite, metabolik sendrom, non alkolik karaciğer hastalığı gibi aşırı kilo ile ilişkili komplikasyonlardaki rolünün ne olduğu sözü edilen hastalıkların tedavisine giden yolda detaylı bir şekilde araştırılması gereken önemli bir konudur. Bu konunun aydınlatılmasında yağ

dokusunun yapısı ve fonksiyonlarının iyi bilinmesi de büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda bu derlemede yağ dokusunun son zamanlarda tespit edilen endokrin fonksiyonu hakkında okuyucuya bilgi sunulmaya çalışıldı.

KAYNAKLAR

1. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3:705-13.

2. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004;6:271-79.

3. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1beta (IL-1{beta}) Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004;287:1107-13.

4. Deplanque D. [Cell protection through PPAR nuclear receptor activation]. *Therapie*, 2004;59:25-29.

5. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adults- interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol*, 2004;14:492-98.

6. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in pima indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:4010-17.

7. Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:3965-72.

8. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004; 40:177-84.

9. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:151-58.



10. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res.* 2004;43:283-301.
11. Gaja A, Chury Z, Pecen L, et al. Bone marrow and peripheral blood leptin levels in lymphoproliferative diseases--relation to the bone marrow fat and infiltration. *Neoplasma.* 2000;47:307-12.
12. Fajas L, Annicotte JS, Miard S, et al. Impaired pancreatic growth, beta cell mass, and beta cell function in E2F1 (-/-)mice. *J Clin Invest.* 2004;113:1288-95.
13. Martinez-Carpio PA, Fiol C, Hurtado I, et al. Relation between leptin and body fat distribution in menopausal status. *J Physiol Biochem.* 2003;59:301-07.
14. Tremblay A, Pelletier C, Doucet E, Imbeault P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:936-39.
15. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004;5:241-50.
16. Canello R, Tounian A, Poitou Ch, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab.* 2004;30:215-27.
17. Sun C, Yu X, Li Y, Liu R. Effects of dietary calcium on the blood glucose, blood lipid and hormone of rat fed a high fat diet *Wei Sheng Yan Jiu.* 2004;33:164-76.
18. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med.* 2004 Aug;256(2):128-36.
19. Ma XH, Wang WM. The study of leptin resistance and insulin resistance in subjects with nonalcoholic fatty liver. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2004;12:651-55.
20. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, Gonzalez-Martinez J, Smith GD. Direct Effects of Leptin on Mouse Reproductive Function: Regulation of Follicular, Oocyte and Embryo Development. *Biol Reprod.* 2004;71:1446-52.
21. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5452-55.
22. Delporte ML, Ait El Mkaem S, Quisquater M, Brichard SM. Leptin treatment markedly increased plasma adiponectin, but barely decreased plasma resistin of ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287:446-53.
23. Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians India.* 1999;47:431-35.
24. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, et al. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:168-75.
25. Wellen KE, Uysal KT, Wiesbrock S, et al. Interaction of tumor necrosis factor-alpha and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology.* 2004;145:2214-20.
26. Cariou B, Capitaine N, Le Marcis V, et al. Increased adipose tissue expression of Grb14 in several models of insulin resistance. *FASEB J.* 2004;18:965-67.
27. Pang XP, Yoshimura M, Hershman JM. Suppression of rat thyrotroph and thyroid cell function by tumor necrosis factor-alpha. *Thyroid.* 1993;3:325-30.
28. Elsasser TH, Caperna TJ, Fayer R. Tumor necrosis factor-alpha affects growth hormone secretion by a direct pituitary interaction. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1991;198:547-54.
29. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol.* 2003;177:351-55.
30. Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:994-1008.
31. de Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 1996;121:185-91.



32. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1453-59.
33. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002;8:75-79.
34. Spangelo BL, Judd AM, Isakson PC, MacLeod RM. Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release in vitro. *Endocrinology*, 1989;125:575-77.
35. Samdal F, Mollnes TE, Amland PF, Truedsson L. Modest release of adiponectin by liposuction when using the superwet or tumescent technique. *Plast Reconstr Surg*. 1997;99:1591-4
36. Rato Q, Cianflone K, Sniderman A. [Adiponectin system--acylation-stimulation protein (ASP) and hyperapo-B] *Rev Port Cardiol*, 1996;15:433-38.
37. Martin LJ, Cianflone K, Zakarian R, et al. Bivariate linkage between acylation-stimulating protein and BMI and high-density lipoproteins. *Obes Res*. 2004;12:669-78
38. Maslowska M, Vu H, Phelis S, et al. Plasma acylation stimulating protein, adiponectin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest*, 1999;29:679-86.
39. Spiegelman BM, Lowell B, Napolitano A, et al. Adrenal glucocorticoids regulate adiponectin gene expression in genetically obese mice. *J Biol Chem*, 1989;264:1811-15.
40. Cianflone K, Zhang XJ, Genest J Jr, Sniderman A. Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997;17:1239-44.
41. Germinario R, Sniderman AD, Manuel S, et al. Coordinate regulation of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein. *Metabolism*. 1993;42:574-80.
42. Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, et al. Genomic structure and insulin-mediated repression of the aquaporin adipose (AQPap), adipose-specific glycerol channel. *J Biol Chem*, 2001;276:36251-60.
43. Kishida K, Kuriyama H, Funahashi T, et al. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem*. 2000;275:20896-902.
44. He G, Pedersen SB, Bruun JM, et al. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects. *Horm Metab Res*. 2003;35:178-82.
45. Alessi MC, Juhan-Vague I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004; 97:673-78.
46. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:3943-48.
47. Oishi K, Ohkura N, Kasamatsu M, et al. Tissue-specific augmentation of circadian PAI-1 expression in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Thromb Res*, 2004;114:129-35.
48. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*, 2003;35:807-25.
49. Serazin V, Dieudonne MN, Morot M, de Mazancourt P, Giudicelli Y. cAMP-positive regulation of angiotensinogen gene expression and protein secretion in rat adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004;286:434-38.
50. Buus NH, Bottcher M, Jorgensen CG, et al. Myocardial Perfusion During Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition or β -Blockade in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*, 2004;44:465-70.
51. Giacchetti G, Faloia E, Sardu C, et al. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:142-43.
52. Taylor DM, Minotti S, Agar JN, Durham HD. Overexpression of Metallothionein Protects Cultured Motor Neurons Against Oxidative Stress, but not Mutant Cu/Zn-Superoxide Dismutase Toxicity. *Neurotoxicology*. 2004;25:779-92.



53. Tomita K, Azuma T, Kitamura N, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity of rats to alcoholic steatohepatitis through suppression of metallothionein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:1078-85.

54. Mandard S, Zandbergen F, Tan NS, et al. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem.* 2004;279:34411-20.

55. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents,* 2004;2:197-208.

Yazışma Adresi

Berrin Zuhâl BULUCU ALTUNKAYNAK
Atatürk Üniv. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji
A.D. / Erzurum
E-mail: berrinzuhâl@yahoo.com

