

Obezite Yönetiminde Adipoz Doku Kahverengileşmesi

Hümeyra BAŞKENT¹  , Nazlı Nur ASLAN ÇİN² , Taner BAYRAKTAROĞLU³ , Figen BARUT⁴ 

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

⁴Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atfı: Başkent H ve ark. Obezite yönetiminde adipoz doku kahverengileşmesi. Turk J Diab Obes 2023;1: 81-91.

ÖZ

Tüm dünya sorunu olan obezitenin tedavisinde güncel olarak terapötik stratejiler geliştirilmektedir. Memelilerde, işlevleri ve morfolojileri bakımından farklılık gösteren farklı iki tip adipoz doku mevcuttur. Bunlar, embriyogenez sırasında ortaya çıkan kahverengi adipoz doku (KAD); ve doğum sonrası gelişen beyaz adipoz dokudur (BAD). KAD'nun hacmi, enerji harcaması ile pozitif ilişkili olduğu ve obez kişilerde zayıf bireylere göre önemli ölçüde düşük olduğu bilinmektedir. KAD indüksiyonunu ve/veya aktivasyonunu hedefleyen stratejiler, obezite tedavisinde potansiyel olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, KAD aktivasyonu ve BAD kahverengileşmesi ile ilgili mekanizmalar üzerine olan ilgiyi önemli ölçüde artırmaktadır. Bu mekanizmaları amaçlayan kimyasal bileşiklerin yanı sıra çeşitli farmakolojik olmayan bazı müdahale yaklaşımları bulunmaktadır. Bu derlemede, KAD aktivasyonu ve BAD kahverengileşmesi sürecindeki potansiyel terapötik hedefler ve bunları amaçlayan mevcut stratejilere ilişkin kavramlar özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kahverengi adipoz doku, Beyaz adipoz doku, Adipoz doku kahverengileşmesi, Termogenez, Obezite

Adipose Tissue Browning in Obesity Management

ABSTRACT

Recently, therapeutic strategies have been developed for the treatment of obesity, which is a worldwide problem. There are two different types of adipose tissue in mammals that differ in their function and morphology. These are brown adipose tissue (BAT), which develops during embryogenesis and white adipose tissue (WAT), which develops after postnatal. It is known that the volume of BAT is positively associated with energy discharge and is significantly lower in obese individuals than in slim individuals. Strategies targeting the BAT induction and/or activation are considered potentially useful in the treatment of obesity. Recent research initiatives have significantly attracted the interest in the mechanisms associated with the BAT activation and WAT browning. In addition to the chemical compounds focusing on these mechanisms, there are various non-pharmacological intervention approaches. In this review, potential therapeutic targets in BAT activation and WAT browning process as well as the concepts related to the strategies targeting them are summarized.

Keywords: Brown adipose tissue, White adipose tissue, Adipose tissue browning, Thermogenesis, Obesity

ORCID: Hümeyra Başkent / 0000-0002-9580-6706, Nazlı Nur Aslan Çin / 0000-0002-4458-8817, Taner Bayraktaroğlu / 0000-0003-3159-6663, Figen Barut / 0000-0003-2084-1678

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hümeyra BAŞKENT

Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
Tel: 0 (536) 473 60 10 • E-posta: dyt.humeyrabaskent@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1250627

Geliş tarihi / Received : 16.02.2023

Revizyon tarihi / Revision : 26.04.2023

Kabul tarihi / Accepted : 26.04.2023



GİRİŞ

Obezite, bütün yaş gruplarını etkileyen ve 21. yüzyılın önde gelen başlıca sağlık sorunlarından biridir. Vücut ağırlığının fazla olması durumu veya obezite, yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen, kalp ve solunum hastalıkları, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve bazı kanser türleri gibi birçok kronik hastalığın gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Obezitenin patogenezi, alınan enerji fazlasının yağ dokusu şeklinde birikmesine yol açan enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliğin sonucunda oluşur (1, 2).

Vücuttaki adipoz dokunun enerji dengesini düzenlemesinde önemli rolü bulunmaktadır. Adipoz dokunun beyaz adipoz doku (BAD) ve kahverengi adipoz doku (KAD) olmak üzere iki tip çeşidi vardır. BAD, enerjinin depolandığı yer olarak bilinirken, KAD ise zengin mitokondri içeriğine sahip olarak enerji üretiminde görev almaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda işlevsel olarak KAD'ya benzer özellikler gösteren ve belirli beyaz adipoz doku depolarında "bej" olarak adlandırılan adipoz doku çeşidi bulunmuştur. KAD yeni doğanlarda vücut ısısının düşmesine karşı koruyucu olmakla birlikte yaşla birlikte vücuttaki hacminin azaldığı bilinmektedir (3). Ayrıca, KAD kütlesi, enerji harcaması ile pozitif ilişkili olduğu ve obez kişilerde zayıf bireylere göre önemli ölçüde düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, KAD'nun indüksiyonunu ve/veya aktivasyonunu hedefleyen stratejiler, obezite tedavisinde potansiyel olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir (4).

Termojenezi indükleyen dış ortam sıcaklığındaki ve besin alımındaki değişiklikler, Merkezi Sinir Sisteminde (mss) alınan uyarılardır. Hipotalamus, vücut enerji durumuyla ilgili bu sinyalleri alır ve düzenleyici bir yanıt oluşturur. Bu nedenle, mss'nin, KAD aracılı termojenez ve BAD'nun ter-

mojenik özelliklere sahip olan başka bir adipoz doku tipine farklılaşması ile periferik dokulardaki lipid ve glukoz metabolizmasını kontrol edildiği ifade edilmiştir (5).

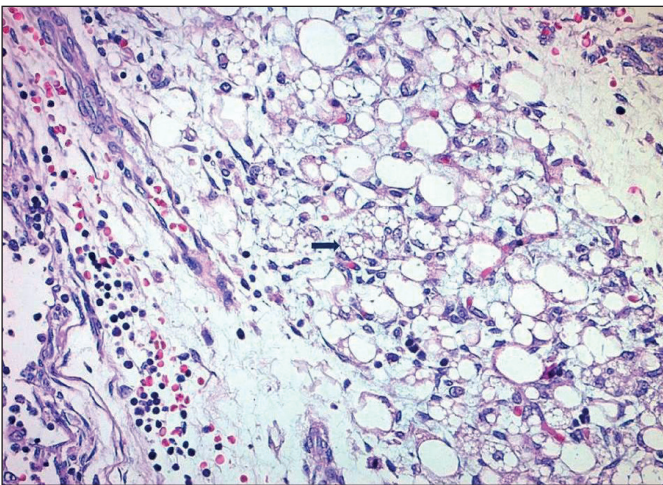
Güncel çalışmalarda, bazı besin çeşitlerinin veya biyoaktif bileşiklerin, termojenezin indüklenmesi yoluyla anti-obezite etkisi gösterebileceği ifade edilmiştir. En çok çalışılan bileşiklerden bazıları kapsaisin, resveratrol, kurkumin, kateşinler ve çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA) (6, 7).

Bu derlemenin amacı, KAD aktivasyonu ve beyaz adipoz dokunun kahverengileşme sürecindeki potansiyel terapötik hedefleri ve bunları amaçlayan mevcut stratejilere ilişkin kavramları özetlemektir. Bu çalışmada özellikle beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesi üzerine yapılan diyet müdahalelerindeki temel kavramlar açıklanmıştır.

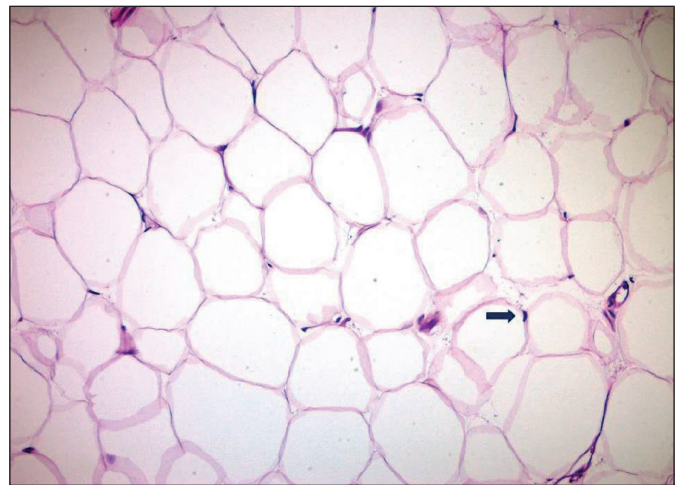
Adipoz Doku Çeşitleri ve Görevleri

Adipoz doku, hücreler arası matriste yer alan farklı hücrelerden oluşan karmaşık bir endokrin sistemdir. Memelilerde, işlevleri ve morfolojileri bakımından farklılık gösteren gelişimsel olarak farklı iki tip adipoz doku mevcuttur. Bunlar, embriyogenez sırasında ortaya çıkan klasik veya temel KAD (Şekil 1); ve doğum sonrası gelişen BAD'dur (Şekil 2). Bununla birlikte, son zamanlarda işlevsel olarak KAD'ya benzer özellik gösteren ve iskelet kası içerisinde depolanan "bej" (beyaz içinde kahverengi) adipoz doku çeşidi bulunmuştur (3, 6, 8).

Yetişkin insanlarda vücutta farklı depolarda bulunabilen en büyük yağ deposunu beyaz adipoz doku oluşturur. Büyük yağ damlası içerir ve temel fonksiyonu enerji depolanmasıdır. Bu yağ damlası, hücre hacminin %90'ından fazla miktarını kapsayan trigliseritten oluşur. Yaşla birlikte KAD'da azalma görülürken, BAD'da ise artış gözlenmektedir (9).



Şekil 1: Hücre içerisinde çok sayıda boşluğu olan multiloküler kahverengi adipoz hücresi.



Şekil 2: Nukleusu kenara iten tek sitoplazmik boşluğu olan uniloküler matür beyaz adipoz hücresi.

(Histopatoloji fotoğrafları yazar F.B. arşivindedir)



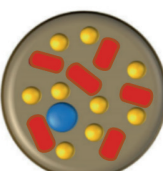
Beyaz adipositlerdeki mitokondriya, kahverengi adipositlere göre zayıf ve değişken miktardadır, bu yüzden KAD'nun oksijen ihtiyacı BAD'dan daha fazladır (10). BAD, vücutta visseral beyaz yağ dokusu ve subkutan beyaz yağ dokusu olmak üzere iki ana bölgede depolanır (3, 11). Çevresinde büyük bir lipid damlası yer alan beyaz adipositlerden oluşur. Vücut tarafından substrat olarak kullanılmak üzere lipoliz işlemi gerçekleştirerek serbest yağ asitleri ve gliserol üretirler. Aynı zamanda, çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesinde yer alan sitokinleri ve adipokinleri serbest bırakabilen endokrin fonksiyonlara sahiptir. Adipoz dokuda yer alan birtakım adipositokinler insülin direnci ve inflamasyonla birlikte obezite ve metabolik sendrom gelişmesinde rol almaktadır. Bunların arasında adiponektin, leptin, resistin, IL-6 (İnterlökin-6), TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa), PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1), RBP-4 (Retinol Bağlayıcı Protein 4), apelin ve omentin yer almaktadır. Adiponektin glukoz metabolizmasında görev alarak anti-inflamatuar etki göstermektedir. Resistin, IL-6, RBP-4, TNF- α ise pro-inflamatuar etki göstererek insülin direncine sebep olabileceği bilinmektedir. Apelin kan basıncı dengesinde görev alırken, leptin enerji homeostazının düzenlenmesi görev almaktadır. Böylece adipositokinlerin enerji dengesi kontrolündeki bu görevleri, obezitenin gelişiminde aktif bir rol almaktadır (10, 11).

Kahverengi adipositler, multiloküler lipid damlacıkları ve "uncoupling protein 1" (UCP1, ayrıca termojenin) adı verilen benzersiz bir protein içeren bol miktarda mitokondri ile

karakterize edilir. KAD'nun karakteristik proteini UCP1 iken BAD'nun leptindir. UCP1, KAD mitokondrilerinin iç zarında bulunan proton kanalını oluşturarak enerji harcamasına pozitif yönde katkı sağlar (12, 13). KAD'nun adipositleri ise iç zarında ayrılmayan UCP-1'i ekspres etme özelliğine sahip çok sayıda mitokondri ve lipid damlacıklarından oluşur (7, 14).

Bej adipositler, kendilerini kahverengi ve beyaz adipositlerinden ayıran karakteristik gen belirteçleri bulundurlar. Hem kahverengi hem de bej adipositlerin UCP-1'i ekspres ettiği araştırmalarda gözlenmiştir (15). Şimdiye kadar KAD'nun sadece bebeklerin ve kemirgenlerin interskapular bölgesinde aktif olduğu bilinmesine rağmen son zamanlarda erişkinlerin servikal ve supraklaviküler bölgesinde de aktif UCP-1'e sahip kahverengi adipositler bulunduğu tespit edilmiştir (16). Adipoz dokuların temel özelliklerinin karşılaştırılması Şekil 3'te gösterilmiştir.

KAD termogenezi büyük ölçüde bu proteinin aktivitesine bağlıdır. Proton taşıma aktivitesi, pürin nükleotitlerinin (esas olarak ATP) UCP1'in kendisindeki bir bölgeye bağlanmasıyla nükleotitler tarafından inhibe edilirken, yağ asitleri tarafından aktive edilmektedir. UCP1 uyarıldığında, protonların mitokondriyal matrikse pasif yeniden girişine aracılık eder. Bu ısı üretir ve bununla birlikte oksidatif fosforilasyonun ATP veriminde eşzamanlı bir azalma olur. Sonuç olarak, kahverengi adipoz hücrelerindeki oksidatif metabolizma maksimum hızda ilerleyerek mitokondrinin daha fazla ısı üretmesini sağlar (17).

	Adipoz Dokunun Çeşidi	Ana Bileşeni	Anatomik Lokasyonları	Ana Görevleri	UCP1 Düzeyleri
	Beyaz Adipoz Doku	Lipit damlacığı	Subkutan doku, Intra-Abdominal, Epikardial, Gonadal,	Enerji depolar, Vücut ısısını korur, İç organları dış darbelerden korur	-
	Bej Adipoz Doku	Nükleus	Supraklaviküler, Servikal	Isı üreterek termogenezi sağlar, Enerji üretir	+
	Kahverengi Adipoz Doku	Mitokondri	Inter-skapular, Supraklaviküler, Paravertebral, Servikal, Aksiller, Perirenal,	Isı üreterek termogenezi sağlar, Enerji üretir	+++

Şekil 3: Beyaz, kahverengi ve bej adipositlerin temel özelliklerine genel bakış.

Kahverengi ve Beyaz Adipoz Dokusunun Obezite Üzerindeki Rolü

Obezitede ilk olarak, adipoz doku genişlemesi ve var olan adipositlere yağ depolanmasının artması ile adiposit hipertrofi meydana gelmektedir (18). Son çalışmalarda, vücut KAD aktivitesi ile bireylerin, vücut ağırlıkları ve beden kütle indeksleri (BKİ) arasında ve ayrıca KAD aktivitesi ile vücut yağ yüzdesi arasında ters bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir (19). Obez bireylerde BAD'da bulunan mitokondriyal DNA miktarının da azaldığı gözlenmiştir. Bozulmuş mitokondriyal aktivitenin obeziteye yatkınlığa neden olabileceği ve obezitede mitokondriyal biyogenezin değiştiği bildirilmiştir (20).

Aktive edilmiş KAD hücrelerinde, termogenez ve enerji harcamada artış olduğu adipoz doku kütlesi ve glikoz metabolizması üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (21). Türkiye'de 2018 yılında, PET/CT (pozitron emisyon tomografisi) görüntüleme amacı ile başvuran belirli sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada, prediyabetik hastaların KAD'sunun 18-FDG PET/CT ile saptanan glukoz uptakenin non-diyabetik kişilerden daha düşük olduğunu saptanmıştır (22). Bu nedenle vücutta KAD miktarının artırılmasının obezite tedavisinde yeni bir yöntem olarak kullanılabilme ihtimali olduğu düşünülmektedir. Burada üzerinde durulması ve araştırılması gereken konu ise, insanlarda aktif KAD varlığının obeziteye karşı koruyuculuğudur.

Adipoz Dokunun Kahverengileşmesi

Adipoz dokunun kahverengileşmesi, vücutta yağ deposuna bağlı olarak iki farklı mekanizma ile oluşur: ya adiposit progenitör (kök hücre) hücrelerinin (APH) ya da olgun beyaz ila kahverengi adipositlerin farklılaşmasının (transdiferansiyasyon) indüklenmesi yoluyla oluşur (6). BAD progenitör hücreleri, miyojenik faktör 5'i (Myf-5) belirtmeyen APH'lerden kaynaklanırken, KAD'nun progenitör hücreleri, spesifik gen ekspresyonu olan Myf-5-88'i belirleyen öncüllerden kaynaklanır. BAD'da bulunan bej adipositlerin progenitör hücreleri ise hâlâ güncelliğini koruyan bir araştırma konusudur. Fakat ya APH'lerden ya da olgun beyaz adipositlerin farklılaşması ile türedikleri düşünülmektedir (23).

Adipoz Doku Kahverengileşmesi ve Aktivitesinde Yer Alan Mekanizma

Kahverengi adipositlerin farklılaşması ve fonksiyonunun birçok transkripsiyonel düzenleyicisi arasında, PPAR γ (peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör γ) ve C/EBP α (CCAAT/artırıcı-bağlayıcı protein α), adipogenezin iki temel düzenleyicisidir (24). BAD'nun kahverengileşmesi esas olarak sempatik uyarım ve norepinefrin (NE) ile

PPAR- β etkileşimi ile gerçekleşir. UCP-1 ve diğer termojenik proteinlerin aşırı ekspresyonu ile biten bir sinyal iletimi kahverengileşmenin aşamalarını başlatır. Soğuğa maruz kalma ise, KAD'da büyük bir termojenik tepkiye neden olduğu için en etkili sempatik aktivatördür (25).

Adipoz dokunun kahverengileşmesi genel anlamda, sinir sisteminin aracılık ettiği adaptif termogenez, cAMP/PKA'ya bağlı bir süreçtir. Çünkü kahverengileşmenin indüksiyonunda yer alan mekanizmada NE'nin PPAR- β ile etkileşimi, Gs proteinini aktive eder, bu da adenil siklazı (AS) aktive ederek, bir PKA (protein kinaz a) aktivatörü olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini uyarır. Bu şekilde soğuğa maruz kalma gibi fizyolojik uyarılara tepki olarak salınan NE, hücrel lipit depolarından yağ asitlerinin salınmasına yol açan cAMP'ye bağlı yolu aktive eder (Şekil 4) (15, 25, 26).

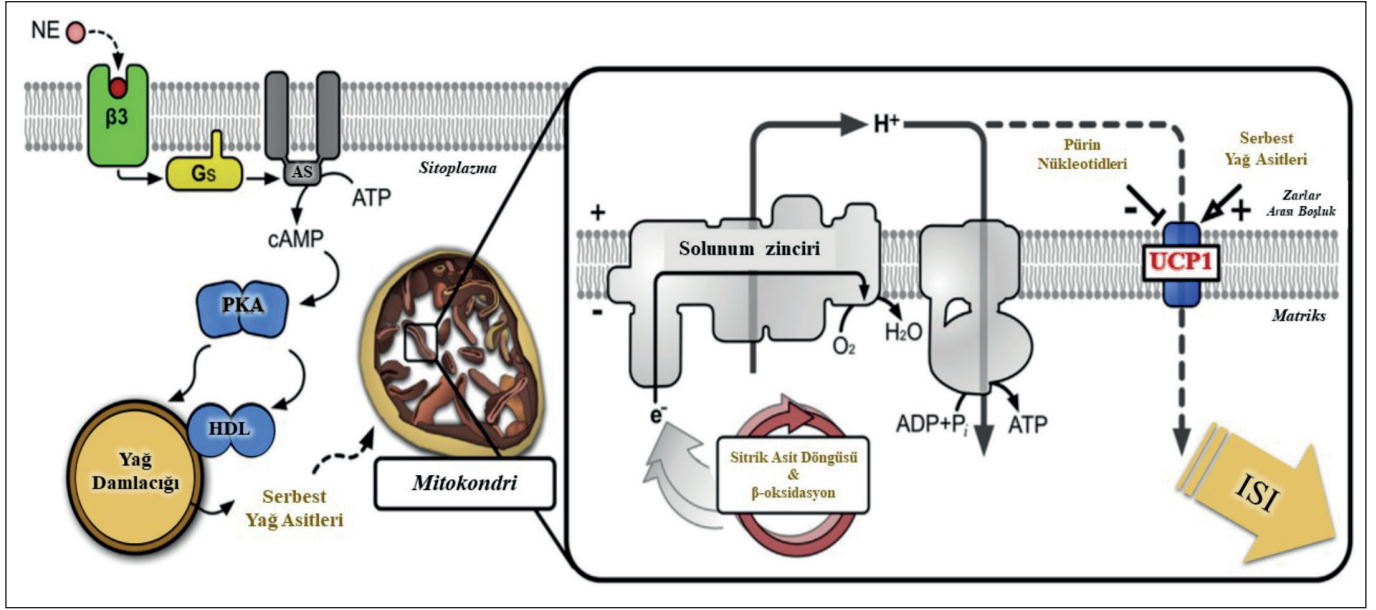
Beyaz Adipoz Dokunun Kahverengileşmesini ve Kahverengi Adipoz Dokunun Aktivasyonunu Amaçlayan Müdahaleler

BAD kahverengileşmesi ve KAD aktivasyonunun indüklenmesini amaçlayan kimyasal bileşiklerin yanı sıra çeşitli farmakolojik olmayan yaklaşımlar, genetik olarak belirlenmiş ve/veya diyet kaynaklı obezitenin hayvan modellerinde olduğu kadar *in vitro* obezite tedavisi için kullanımları için bazı çalışmalarda denenmiştir.

Soğuk Etki

KAD soğuğa maruz kaldığında sempatik nöronların aktivasyonu ve NE salınımı ile adipoz dokular soğuk kaynaklı lipolize aracılık eden yüksek seviyelerde β -adrenerjik reseptörü eksprese etmektedir (27). Soğuğa maruz kaldıktan sonra, büyük miktarlarda lipidin BAD'dan KAD'ya geçiş yaptığı görülmektedir. KAD'daki β -adrenerjik sinyalizasyon ile UCP-1'in ekspresyonu ve mitokondriyal genleri stimüle eden PPAR γ koaktivatör 1 α 'nın (PGC-1 α) ekspresyonu aktive edilmektedir. UCP-1 ekspresyonuna ek olarak soğuk uyardığı KAD, mitokondriyal biyogenezin eşlik ettiği, etkili ısı üretimi için lipit alımını artırmaktadır (4, 28).

İnsanlarda soğuğa maruz kalma KAD hacminde %45, oksidatif metabolizmada ise %182 artışa sebep olabileceği de belirtilmiştir (21). Bu olgu aynı zamanda insan BAD'nun kahverengileşmesiyle de ilgilidir (birincil beyaz adipositlerin 30 dakika boyunca 16 °C'ye doğrudan maruz kalması termojenik gen ekspresyonunda bir artışa yol açmaktadır) ve kış aylarında alınan biyopsilerde BAD'daki termojenik belirteçlerin ekspresyonu yaz aylarına kıyasla önemli ölçüde arttığı görüldüğü için mevsimsel farklılıklara sahip olduğu da söylenebilir (6, 29).



Şekil 4: Kahverengi adipositlerde UCPI'ye bağlı termogenezin sinyalizasyonu ve aktivasyonu.

Solda: Fizyolojik uyarılara (örneğin soğuğa maruz kalma veya aşırı besleme) tepki olarak salınan norepinefrin (NE), hücresel lipid depolarından yağ asitlerinin salınmasına yol açan cAMP'ye bağlı yolu aktive eder. β_3 , β_3 -adrenerjik reseptör; Gs: Gas proteini, AS: Adenilat siklaz, PKA: Protein kinaz A, HDL: Hormona duyarlı lipaz. Sağda: Serbest yağ asitleri, proteinin sitozolik pürin nükleotitleri tarafından inhibisyonunun üstesinden gelerek mitokondride UCPI'yi aktive etmek için etkileşime girer. Aktive edilmiş UCPI, mitokondriyal iç zar boyunca proton sızıntısını katalize eder. Böylece, tersi durumda ATP sentezini sürdüreceği olan solunum zinciri tarafından üretilen elektrokimyasal proton gradyanını dağıtır. Sonuç olarak, solunum substratlarının oksidasyonundan gelen enerji, ısı olarak salınır. Bu şekil (26) eserinden CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) telif haklarına uygun olarak düzenlenmiştir.

Japonya'da, 20-73 yaşları arasında belirli sayıda sağlıklı yetişkin ile yapılan bir çalışmada, kısa süreli (iki saat) soğuğa maruz kalmanın sonunda vücutlarında aktif KAD'suna sahip olan grupta enerji harcamasının anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (30). Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise, uzun dönem soğuğa maruz kalan sıçanların KAD'larında hiperplazi oluştuğu ve florodeoksiglukoz (florodeoksiglikoz, metabolik olarak aktif KAD tarafından tutulur) tutulumunun arttığı bildirilmiştir (31). Soğuğa maruz kalma ayrıca bej adipositlerin ortaya çıkmasıyla ilişkili sempatik sinir liflerinin sayısında bir artışa neden olduğu da düşünülmektedir (32).

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite adipoz doku üzerine birçok fayda sağlamaktadır. Bunlar, adiposit boyutunda ve adipoz doku inflamasyonunda bir azalmanın yanı sıra (örneğin, TLR4 (Toll Benzeri Reseptör)) bağlanmasının regülasyonu ve ardından NF-KB (Nükleer Faktör Kappa B) yolunun aktivasyonu ile oksidatif kapasitenin iyileşmesiyle sonuçlanan vaskülerite ve mitokondriyal biyogenezde bir artışı içerir. Ayrıca, fiziksel aktivite, BAD'daki bej adipositlerin sayısı ve aktivitesindeki artışla da ilişkilendirilmiştir (33).

Egzersizle ilgili lipolizin, dolaşımdaki esterleşmemiş yağ asitlerinin diğer oksidasyon bölgelerinin gereksinimini artırdığı ve BAD'daki kahverengileşmenin esterleşmemiş yağ asitlerinin akışını sürdürmek için bu bölgeleri etkilediği öne sürülmüştür (33). Bu sürecin altında yatan kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, egzersiz sırasında iskelet kası, adipoz doku ve potansiyel olarak karaciğer tarafından salgılanan endokrin salgıların önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (6).

Egzersiz sırasında kaslar tarafından salgılanan irisin, birincil beyaz adiposit kültürlerinde termojenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu desteklemekte ve kemirgenlerde KAD gelişimini ve enerji tüketimini uyarılmaktadır (34, 35). İrisin, insan ve farelerde FNDC5 (fibronektin tip III domain 5) molekülünün proteolitik bir ürünüdür (36). FNDC5 gen ekspresyonunun artması PPAR γ ve PGC1 α ile doğrudan ilişkilidir. PGC1 α enerji metabolizmasının düzenlenmesine aracılık ederek birçok hücre tipinde, oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenez kontrol etmektedir (35, 37). Hayvan deneylerinin aksine, irisinin metabolik sağlık üzerindeki etkisini değerlendiren insan çalışmalarının sonuçlarında özellikle de obez bireylerin irisin serum düzeylerini önemli ölçüde artırdığı da gözlemlenmiştir (34).

Diyet Müdahaleleri

Yaşamın erken dönemindeki beslenme ve diğer çevresel faktörlerin, obezite ve ilgili bozukluklara eğilimi de dahil olmak üzere yaşam boyu sağlık üzerinde derin bir etkisi vardır. Aşırı ve yetersiz beslenme KAD aktivitesini düzenlerken, bazı diyet bileşenlerinin de KAD'nun işlevi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. (38).

In vitro ve in vivo çalışmalardaki veriler, diyet bileşenlerinin KAD aktivitesinin artırılması, beyaz adipositlerin bej hücrelere farklılaşmasının uyarılması ve APH'lerin bej adipositlere farklılaşması yoluyla termojenik kapasiteyi artırabileceğini göstermektedir. Diyet molekülleri tarafından termojenik tepkileri indüklemek için tetiklenen moleküler mekanizmalar, ADR β 3 (β -3 adrenerjik reseptör) ve AMPK/PGC-1 α (5' Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz, AMPK) sinyalinin aktivasyonunu, termojenik ve anti-inflamatuar sitokin salgılanmasının uyarılmasını ve ayrıca epigenetik değişiklikleri içerir (6). Bu diyet müdahaleleri tarafından indüklenen KAD'nun aktivasyonu veya BAD'nun termojenezi ve kahverengileşmesi ile ilgili en son bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

- Kapsaisin

Kapsaisin (8-methyl-N-vanillyl-6 nonenamide) acı kırmızı biberin acı olmasını sağlayan bir homovalinik asit derivesi ve yağda eriyen bir fenoldür. Kırmızı biber baharat olarak yaygın kullanımı yanında geniş bir fizyolojik ve farmakolojik etki yelpazesine sahip olup, safra oluşumunu uyarır ve kolesterolün vücuttan atılımı için önemli olan safra asitlerinin sekresyonunu artırır (52). Kapsaisin ve analogları KAD

aktivasyonunda ve BAD'nun kahverengileşmesinde yer alan muhtemelen en kapsamlı şekilde incelenen besin bileşenleridir. Ana etki mekanizmaları, ADR β 3'ün doğrudan aktivasyonunu ve adrenallerden katekolamin salgılanmasını artırarak ve ardından sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu içermektedir (53).

Primer afferent nöronlar üzerinde bulunan geçici reseptör potansiyeli TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid receptor-1), kapsinoidler için birincil hedef gibi görünmektedir. TRPV1 kemirgenlerde ve insanlarda vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. Aktivasyonu, katekolamin üretimi ve PRDM16'nın (PR domain containing 16) SIRT1 (Sirtuin1) aracılı deasetilasyonu ile ilişkilidir (54).

Sıçanlara kapsaisin (30-300 mg/kg) uygulanması ile yapılan bir çalışmada, inguinal KAD sempatik sinir aktivitesinde artış ve BAD'nun kahverengileşmesine neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu in vitro çalışmada, kapsaisinin AMPK/SIRT1 yolunu, transkripsiyon faktörleri PPAR γ PRDM16'yı aktive ettiği, en sonunda beyaz adipositlerde UCP-1 sentezini uyardığını ve ardından termojenezi ve obeziteye karşı koymak için BAD'da kahverengileşmenin uyarıldığı gösterilmektedir. Kapsaisin ayrıca PPAR α , PPAR γ , SIRT1 ve PGC-1 α ekspresyonunu artırdığı için transkripsiyonel düzeyde de etki ettiği görülmüştür (39). Hem kapsaisin hem de kapsinoidler insanlarda da termojenezi artırabilmektedir (55).

Benzer etki C57BL/6 farelerindeki başka bir çalışmada, soğuğa maruz kalma ve kapsinoidlerin bir kombinasyonunun, inguinal BAD'da, hem kahverengi hem de bej adipositlerin gelişimini desteklediği gösterilmiştir. Kapsinoidler,

Tablo 1: Kahverengi adipoz doku aktivasyonunu ve beyaz adipoz doku kahverengileşmesini hedefleyen farmakolojik olmayan bazı müdahaleler.

Diyet Müdahalesi	Hüresel Etki Mekanizması	BAD	KAD	Kaynak
Kapsaisin	↑ ADR β 3	↑ bej adipositler	↑ aktivitesi	(39)
	↑ TRPV1		↑ kahverengi adipositler	(40)
	↑ SIRT1			
Resveratrol	↑ AMPK	↑ bej adipositler	↑ aktivitesi	(41)
	↑ SIRT1		↑ kahverengi adipositler	(42)
				(43)
Kurkumin	↑ AMPK	↑ bej adipositler	↑ aktivitesi	(44)
Yeşil Çay Kateşinleri	↑ PPAR γ	↓ beyaz adipositler	↑ aktivitesi	(45)
			↑ kahverengi adipositler	(46)
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFA)	↑ ADR β 3	↑ bej adipositler	↑ aktivitesi	(47)
	↑ TRPV1			(48)
	↑ FFAR4			(49)
Berry Grubu	↑ AMPK		↑ aktivitesi	(50)
	↑ SIRT1			(51)

bağırsaktaki TRPV1 reseptörleri ile etkileşime girerek ventromedial hipotalamus içindeki nöronların aktivasyonunu sağlayan vagal afferent nöronları uyarmaktadır. Bu etki mekanizması, BAD'da soğuktan bağımsız bir adrenerjik tepkiyi indükleyerek PRDM16 seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, iki β -adrenerjik yol, kapsinoidlerin indüklediği bej adiposit biyogenezine sinerjik olarak aracılık etmektedir (40).

- Resveratrol

Termojenik potansiyele sahip diyet bileşiklerinin bir başka temsilcisi olan, üzüm, çilek, yer fıstığı ve seçilmiş çaylarda bulunan, özellikle metabolik bozukluklar ve obezite yönetimi alanında birçok araştırma konusu olan doğal bir polifenol olan resveratroidür (3,5,40-trihidroksi-trans-stilben) (56). Adipoz dokusu üzerindeki etkisi ise, AMPK yolunu aktive etmesinden kaynaklanmaktadır (57). Bu yol, beyaz adipositlerdeki UCP-1 mRNA'sını artırarak spesifik kahverengileşme belirteçlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (43).

Resveratrolün iki ay boyunca farelere (4 g/kg) uygulanması üzerine yapılan bir çalışmada, AMPK α aktivasyonu ile BAD kahverengileşmesini ve SIRT1 yoluyla KAD'da termojenezin indüklendiği gözlemlenmiştir. Altında yatan mekanizması, PPAR γ 'nin doğrudan deasetilasyonu yoluyla KAD koaktivatörü PRDM16'yı aktive eden KAD için spesifik olan genlerin indüklenmesiyle sonuçlanan ve BAD'ya özgü genleri aşağı regüle eden SIRT1'in aktivasyonundan oluşmaktadır (41). Altı hafta boyunca farelerde uygulanan (30 mg/kg/gün) başka bir çalışmada, SIRT1, PPAR β/γ , PGC1 α ve UCP1 gibi gen ekspresyonunun artmasıyla bağlantılı olarak, termojenezin indüklenmesiyle vücut adipoz doku birikiminin azaltılması ve KAD'da PGC1 α 'nın deasetilasyonunda rol almıştır (42).

Ayrıca, farklılaştırılmış inguinal BAD hücre kültürüne resveratrol eklenmesi, kahverengi ve bej adiposit belirteçlerinin ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Resveratrolün bej adiposit oluşumu üzerindeki bu etkisine kısmen AMPK'nin fosforilasyonu aracılık eder, çünkü AMPK inhibisyonu, resveratrolün BAD üzerindeki kahverengileşme etkilerini ortadan kaldırmaktadır (43).

Ek olarak, alımdan sonra resveratrol, bağırsak mikrobiyotası tarafından kolonda metabolize edilir ve resveratrolün faydalı etkilerinin bir kısmına mikrobiyal metabolitler üzerinden aracılık eder. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının azalması veya tükenmesi, resveratrolün KAD ve glukoz metabolizması üzerindeki yararlı etkilerini ortadan kaldırmayacağı da düşünülmektedir (58).

- Kurkumin

Diferuloilmetan olarak da adlandırılan kurkumin, zerdeçal köklerinin (zencefil ailesinden bir bitki) özlerinde bulunan sarı renkli hidrofobik bir polifenoldür. Kurkumin uygulaması, karaciğerde lipogenezi ve adipositlerdeki inflamatuvar yolları durdurarak, kemirgenlerde yüksek yağlı diyete bağlı obezite ve insülin direncinin gelişmesini engeller (59). Randomize kontrollü bir çalışmada, merkezi yağlanma ve glukoz intoleransı olan aşırı kilolu deneklerde, kurkuminin beslenme müdahalesine ve fiziksel aktiviteye eklenmesi, vücut ağırlığı ve adipozitesi üzerinde önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür (60).

Kurkumin ayrıca, PPAR γ ve AMPK'yi aktive etme yeteneğinden dolayı termojenik özelliklere de sahiptir. Kurkuminin kahverengileşme üzerine etki potansiyeli, farelerden alınan beyaz adipositlerde bej bir fenotipin indüklenmesinde diyet kurkuminin (50-100 mg/kg/gün) etkisi ile yapılan bir in vitro çalışmada gösterilmiştir (44). Deneyde, hücre kültürlerine kurkumin eklenmesi bej fenotipi indükleyerek, UCP1, PRDM16 ve PGC-1 α gibi KAD'ya özgü genlerin önemli ölçüde yukarı regülasyonu yoluyla KAD termojenik etkisini artırmıştır. Ayrıca, kurkumin, mitokondri sayısını ve karnitin palmitoiltransferaz I (kahverengi adipositlerdeki yağ asitlerinin oksidasyonundan sorumlu CPT1) ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynayan sitokrom C gibi kritik mitokondriyal proteinlerin ekspresyonunu da artırdığı gözlemlenmiştir (44).

- Yeşil Çay Kateşinleri

Yeşil çayın sağlık açısından yararlı etkileri, esas olarak polifenol içeriğine özellikle de flavanollere ve flavonollere atfedilmektedir. Çay polifenolleri, çayın oksidasyon ve fermentasyon seviyeleri, çayın kafein ve kateşinler ve theaflavinler gibi polifenollerin içeriğini belirler (61). Hem hayvan hem de insan odaklı çalışmalarında, yeşil çay kateşinlerinin tüketiminin adipoz doku metabolizmasında ve enerji harcamasında bir artış ile ilişkili olup, anti-obezite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Bu yararlı etkileri, kısmen yeşil çaydaki en aktif kateşin olan epigallokateşin gallat (EGCG), epigallokateşin ve epikateşin gallat gibi çay kateşinlerine dayanmaktadır. Daha ilginç, yeşil çay özleri, termojenik özellikleri ile bilinen önemli miktarda kafein içermektedir (63).

Sıçanlara normal seviye yağ diyeti ile kateşin uygulaması yapılan bir çalışmada, KAD'da UCP1 ekspresyonunun yukarı regülasyonu ile ilişkili perirenal BAD kütlelerinde bir kayba neden olduğu görülmüştür. Bu da kateşinlerin vücut adipoz doku birikimi üzerindeki baskılayıcı etkisinin artan KAD aktivitesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

Sekiz hafta boyunca yeşil çayın verilmesinin obezite ile ilgili parametreleri iyileştirdiğini ve bir yüksek seviye yağ diyeti ile beslenen sıçanların BAD'larında KAD belirteçlerinin (PPAR γ , PRDM-16 ve PGC-1 α) ekspresyonunu yükselttiğini gözlemlenmiştir (45).

Plasebo kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, kateşin-kafein karışımlarının alımının insanlarda enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırdığı, düzenli olarak kateşin açısından zengin (540 mg/gün) bir içeceğin tüketilmesinin KAD yoğunluğunu artırdığını ve hücre dışı lipid içeriğini azalttığı söylenmiştir (46).

- Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFA)

Eicosa Pentaenoik Asit (EPA), Docosa Heksaenoik Asit (DHA) gibi Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), balık yağı takviyelerinde ve somon gibi yağlı balıklarda termojenik özelliklere sahip hayvansal kaynaklı diyet bileşiklerinde bulunmaktadır (64). BAD'nun kahverengileşmesi ve bej adipoz dokusuna farklılaşmasındaki etkiler için potansiyel anti-obezite etkileri, esas olarak EPA ile ilişkilendirilmiştir (65). EPA, termojenez ile ilgili genlerin (örneğin UCP1) ve mitokondriyal biyogenezde (örneğin PGC-1 α) yer alan genlerin ekspresyonunu ve farklılaşmış insan beyaz ve bej asiposit kültürlerinde oksidasyonu önemli ölçüde artırır (47, 48).

PUFA'nın BAD kahverengileşmesi üzerindeki etkisi, bir diyetle yüksek yağ içeriği ile baskılanabilir (48). PUFA'nın termojenik özelliklerinden sorumlu olan moleküler mekanizmalar, TRPV1'in ADR β 3 stimülasyonuna yol açan aktivasyonunu ve ayrıca FFAR4'ü (G-bağlı protein reseptörü olarak bilinen serbest yağ asitleri reseptörü 4) içerir. Bu, adiposit esmerleşmesini destekleyen birkaç mRNA'nın yukarı regülasyonuna yol açar (66).

Balık yağı takviyesi, sıçanların interskapular KAD'larında UCP1 ekspresyonunu ve protein seviyelerini artırdığını gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, sıçanlarda 10 hafta süreyle balık yağı takviyesinin, inguinal BAD'daki UCP1, PGC1 α ve PRDM16 ekspresyonunu artırarak bej adipositlerin gelişmesini indüklediğinden bahsedilmiştir (49).

- Berry Grubu

Berry grubundaki meyveler (böğürtlen, yaban mersini, karadut, kiraz, ahududu, çilek ve benzeri yemişler) sağlık için faydalı etkileri olabilecek yüksek antioksidan ve anti-inflamatuar kapasiteleri ile öne çıkan önemli polifenol kaynaklarıdır. Spesifik olarak, obezitede karadut özütünün anti-obezite özelliklerine sahip olduğu, hepatik lipogenezin inhibe ettiği ve hamsterlerde KAD lipolizini indüklediği çalışmalarda belirtilmiştir (49).

Obez sıçanlarda yapılan çalışmada, üzüm çekirdeği ekstresi (25-50 mg) (proantosiyanidin) uygulanması, mitokondriyal disfonksiyonu önlediğini ve SIRT1 ekspresyonunun inhibisyonunu tersine çevirdiğini gösterilmiştir (51). Öte yandan, farelerde sekiz hafta boyunca kızılçık özütü verilmesinin (200 mg/kg), bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek, yüksek yağ/sukroz diyetinin neden olduğu obeziteyi önleyebileceği de açıklanmıştır (67).

Son olarak, bir in vitro çalışmada, antosiyanın açısından zengin dut özü (10 μ g/mL) verilmesinin, adipogenez sırasında kahverengi adipositlerin mitokondriyal fonksiyonunu geliştirerek, mitokondriyal biyogenez ve PGC1 α , PRDM16, CPT1A ve UCP1'in gen ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir (50).

Tüm bunlarla birlikte, günümüzde meyve tüketiminin kahverengileşme veya artan KAD aktivitesi üzerine etkisini inceleyen herhangi bir spesifik çalışma daha bulunmamaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Obezite sorunu tüm dünyada artık öyle oranlarda artış göstermektedir ki, enerji dengesini eski hâline getirmek için yeni terapötik stratejiler geliştirmeye sürekli ihtiyaç duyulmaktadır. Yetişkin insanlarda metabolik olarak aktif KAD'nun yakın zamanda keşfi, kahverengi veya bej adipoz dokunun gelişimini düzenleyebilen yeni anti-obezite tedavilerinin geliştirilmesine yönelik beklentileri ve çalışmaların sayısını artırmıştır. Bu derleme çalışmasında, KAD aktivasyonunu, BAD'nun kahverengileşmesini veya bej adipoz dokunun gelişimini düzenlediği gösterilen, soğuğa maruz kalma, fiziksel aktivite veya belirli diyet bileşenleri gibi farmakolojik olmayan faktörlere odaklanılmıştır.

Hücre kültürü ve hayvan modellerinden elde edilen mevcut bilgiler, diyet bileşenlerinden özellikle kurkumin ve resveratrolün, oldukça yüksek dozlarda takviye edildiklerinde termojenik etkilerini sergilediklerini göstermektedir. UCP1 ve NE reseptörleri gibi spesifik genlerin ve bazı proteinlerin ekspresyonu, KAD'yu BAD'dan ayırt etme özelliğini vermektedir. KAD, soğuğa maruz kalma ve termojenik diyet bileşenlerinin alımı gibi çevresel uyarılarla karşı karşıya kaldığında ısı üretme özelliğine sahiptir. Bu uyarılar, daha sonra mss tarafından (veya doğrudan BAD'ya) alınacak bir sinyal üreterek bir sıra mekanizmadan sonra enerji ısı olarak açığa çıkar ve yağ birikiminin azalmasına imkân sağlayacaktır.

Öncelikle, termojenezin düzenleyen mekanizmalardaki farklılıklar ve bunun vücudun enerji harcamasındaki rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, BAD kahverengileşmesi ve KAD aktivasyonunda yer alan bazı hücresel yollar,

adipoz dokusuna spesifik de değildir. Önerilen BAD kahverengileştirme stratejilerinin çoğu, hücre modelleri üzerindeki in vitro çalışmalar ve ayrıca genetik olarak belirlenmiş ve/veya diyet kaynaklı obezitenin üzerindeki çalışmaları daha çok hayvan modellerinden oluşmaktadır. Ne yazık ki, bugüne kadar, bu stratejilerin sadece birkaç insan üzerinde uygulanmıştır. Bu yüzden bu bulguların insanlarda, nispeten uzun süreli takip süresi olan ve etnik köken, genetik ve yaşam tarzı gibi faktörler göz önünde bulundurularak, daha büyük klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Son olarak bu moleküllerin insanlarda optimal dozları, biyoyararlanımını ve güvenliğini tanımlamak için daha fazla araştırma yapılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, şimdiki kadar bildirilen sonuçlar son derece umut verici ve teşvik edicidir.

Teşekkür

Yok.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Yazarların katkıları eşit düzeydedir. Sorumlu yazar olarak **Hümeysra Başkent** yayın sürecini yürütmüştür.

Çıkar Çatışması

Bu yazıda Editör Taner Bayraktaroğlu yazarlar içerisinde bulunmamaktadır. Yazının editöryel sürecini yürütmemiştir. Dergi Editörler Kurulundan atanan editör, alan editörü ve yardımcı editörü tarafından yürütülmüştür. Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal bir destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

DeneySEL veya insan ürünü ile bir çalışma olmadığından, derleme niteliğinde bir yazı olduğundan etik kurul oluru gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yıldırım M, Akyol A, Ersoy G. Şişmanlık (Obezite) Ve Fiziksel Aktivite, 2008.
2. Catenacci VA, Hill JO, Wyatt HR. The obesity epidemic. Clin Chest Med. 2009;30(3):415-444, vii.
3. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. Physiol Rev. 2004;84(1):277-359.
4. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:30.
5. Contreras C, Nogueiras R, Diéguez C, Medina-Gómez G, López M. Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT. Mol Cell Endocrinol. 2016;438:107-115.
6. Kuryłowicz A, Puzianowska-Kuźnicka M. Induction of Adipose Tissue Browning as a Strategy to Combat Obesity. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6241.
7. Concha F, Prado G, Quezada J, Ramirez A, Bravo N, Flores C, Herrera JJ, Lopez N, Uribe D, Duarte-Silva L, Lopez-Legarrea P, Garcia-Diaz DF. Nutritional and non-nutritional agents that stimulate white adipose tissue browning. Rev Endocr Metab Disord. 2019;20(2):161-171.
8. Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: Development, metabolism and beyond. Biochem J. 2013;453(2):167-78.
9. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: A mini-review. Gerontology. 2012;58(1):15-23.
10. Medina-Gómez G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(6):791-804.
11. Mermer M, Nilüfer A. Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;8(3): 40-46.
12. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, Lv Y, Li H, Wang C, Ma Q, Li Y, Li P, Du H, Zhao B. Brown and beige adipose tissue: A novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. Adipocyte. 2021;10(1):48-65.
13. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(11):4401-4406.
14. Jiménez G, López-Ruiz E, Griñán-Lisón C, Antich C, Marchal JA. Brown adipose tissue and obesity. Obesity: A Practical Guide, 2016:13-28.
15. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(1):24-36.
16. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(2):E444-452.
17. Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. Int J Biochem Cell Biol. 1998;30(1):7-11.
18. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest. 2011;121(6):2094-2101.
19. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009;360(15):1509-1517.
20. Wijers SL, Saris WH, van Marken Lichtenbelt WD. Cold-induced adaptive thermogenesis in lean and obese. Obesity (Silver Spring). 2010;18(6):1092-1099.
21. Kiefer FW. Browning and thermogenic programming of adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(4):479-485.
22. Altuntuzcu Ş. 18-FDG PET/CT ile belirlenen kahverengi yağ dokusu glukoz uptake'i ile açlık kan glukozunun ilişkisi. Turk Diab Obes. 2019;3(3): 145-148.

23. Xue R, Lynes MD, Dreyfuss JM, Shamsi F, Schulz TJ, Zhang H, Huang TL, Townsend KL, Li Y, Takahashi H, Weiner LS, White AP, Lynes MS, Rubin LL, Goodyear LJ, Cypess AM, Tseng YH. Clonal analyses and gene profiling identify genetic biomarkers of the thermogenic potential of human brown and white preadipocytes. *Nat Med.* 2015;21(7):760-768.
24. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 2006;4(4):263-273.
25. Montanari T, Pošćić N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: A review. *Obes Rev.* 2017;18(5):495-513.
26. Crichton PG, Lee Y, Kunji ER. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie.* 2017;134:35-50.
27. Rosell M, Kafourou M, Frontini A, Okolo A, Chan YW, Nikolopoulou E, Millership S, Fenech ME, MacIntyre D, Turner JO, Moore JD, Blackburn E, Gullick WJ, Cinti S, Montana G, Parker MG, Christian M. Brown and white adipose tissues: Intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(8):E945-964.
28. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998;92(6):829-839.
29. Kern PA, Finlin BS, Zhu B, Rasouli N, McGehee RE Jr, Westgate PM, Dupont-Versteegden EE. The effects of temperature and seasons on subcutaneous white adipose tissue in humans: Evidence for thermogenic gene induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2772-2779.
30. 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 (Silver Spring).* 2011;19(9):1755-1760.
31. Shimizu Y, Nikami H, Saito M. Sympathetic activation of glucose utilization in brown adipose tissue in rats. *J Biochem.* 1991;110(5):688-692.
32. 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. *J Anat.* 2009;214(1):171-178.
33. Aldiss P, Betts J, Sale C, Pope M, Budge H, Symonds ME. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism.* 2018;81:63-70.
34. Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF. Irisin: 'fat' or artefact. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):467-474.
35. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468.
36. Aslıhan İ, Ünübol Aypak S. İrisin ve metabolik etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2016;11(1):15-21.
37. Aslan NN, Yardımcı H. Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: İrisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(3):176-183.
38. Yoneshiro T, Matsushita M, Saito M. Translational aspects of brown fat activation by food-derived stimulants, in *Brown Adipose Tissue*, Springer, 2018:359-379.
39. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2016;173(15):2369-2389.
40. Ohyama K, Nogusa Y, Shinoda K, Suzuki K, Bannai M, Kajimura S. A synergistic antiobesity effect by a combination of capsinoids and cold temperature through promoting beige adipocyte biogenesis. *Diabetes.* 2016;65(5):1410-1423.
41. Andrade JM, Frade AC, Guimarães JB, Freitas KM, Lopes MT, Guimarães AL, de Paula AM, Coimbra CC, Santos SH. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *Eur J Nutr.* 2014;53(7):1503-1510.
42. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Churruga I, Portillo MP. Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. *Food Chem.* 2013;141(2):1530-1535.
43. Wang S, Liang X, Yang Q, Fu X, Rogers CJ, Zhu M, Rodgers BD, Jiang Q, Dodson MV, Du M. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(6):967-976.
44. Lone J, Choi JH, Kim SW, Yun JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2016;27:193-202.
45. Nomura S, Ichinose T, Jinde M, Kawashima Y, Tachiyashiki K, Imaizumi K. Tea catechins enhance the mRNA expression of uncoupling protein 1 in rat brown adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 2008;19(12):840-847.
46. Nirengi S, Amagasa S, Homma T, Yoneshiro T, Matsumiya S, Kurosawa Y, Sakane N, Ebi K, Saito M, Hamaoka T. Daily ingestion of catechin-rich beverage increases brown adipose tissue density and decreases extramyocellular lipids in healthy young women. *Springerplus.* 2016;5(1):1363.
47. Zhao M, Chen X. Eicosapentaenoic acid promotes thermogenic and fatty acid storage capacity in mouse subcutaneous adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(4):1446-1451.
48. Laiglesia LM, Lorente-Cebrián S, Prieto-Hontoria PL, Fernández-Galilea M, Ribeiro SM, Sáinz N, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid promotes mitochondrial biogenesis and beige-like features in subcutaneous adipocytes from overweight subjects. *J Nutr Biochem.* 2016;37:76-82.
49. Kim M, Goto T, Yu R, Uchida K, Tominaga M, Kano Y, Takahashi N, Kawada T. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep.* 2015;5:18013.

50. You Y, Yuan X, Lee HJ, Huang W, Jin W, Zhan J. Mulberry and mulberry wine extract increase the number of mitochondria during brown adipogenesis. *Food Funct.* 2015;6(2):401-408.
51. Pajuelo D, Quesada H, Díaz S, Fernández-Iglesias A, Arola-Arnal A, Bladé C, Salvadó J, Arola L. Chronic dietary supplementation of proanthocyanidins corrects the mitochondrial dysfunction of brown adipose tissue caused by diet-induced obesity in Wistar rats. *Br J Nutr.* 2012;107(2):170-178.
52. Thiele R, Mueller-Seitz E, Petz M. Chili pepper fruits: presumed precursors of fatty acids characteristic for capsaicinoids. *J Agric Food Chem.* 2008;56(11):4219-4224.
53. Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, Tanaka T, Iwai K. Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986;183(2):250-256.
54. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389(6653):816-824.
55. Ludy MJ, Moore GE, Mattes RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: Critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses.* 2012;37(2):103-121.
56. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem.* 2002;50(11):3337-3340.
57. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes.* 2010;59(3):554-563.
58. Hui S, Liu Y, Huang L, Zheng L, Zhou M, Lang H, Wang X, Yi L, Mi M. Resveratrol enhances brown adipose tissue activity and white adipose tissue browning in part by regulating bile acid metabolism via gut microbiota remodeling. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(8):1678-1690.
59. Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, Lu H, Fantus IG, Jin T. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS One.* 2012;7(1):e28784.
60. Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(21):4195-4202.
61. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Bérubé-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav.* 2006;89(1):85-91.
62. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: A mechanistic review. *J Nutr Biochem.* 2011;22(1):1-7.
63. Basu A, Lucas EA. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev.* 2007;65(8 Pt 1):361-375.
64. Anderson BM, Ma DW. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis.* 2009;8:33.
65. Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: A review of the evidence. *J Physiol Biochem.* 2013;69(3):633-651.
66. Kim J, Okla M, Erickson A, Carr T, Natarajan SK, Chung S. Eicosapentaenoic acid potentiates brown thermogenesis through FFAR4-dependent up-regulation of miR-30b and miR-378. *J Biol Chem.* 2016;291(39):20551-20562.
67. Anhe FF, Roy D, Pilon G, Dudonné S, Matamoros S, Varin TV, Garofalo C, Moine Q, Desjardins Y, Levy E, Marette A. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut.* 2015;64(6):872-883.

Türkiye'nin Kamuda İlk ve Tek Obezite ve Diyabet Merkezi



BEÜ OBEZİTE VE DİYABET MERKEZİ



ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
OBEZİTE VE DİYABET UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İncivez Mah. Milli Egemenlik Cad. Kozlu Sahil Yolu
No: 154 (KYK Yurtları Yanı) Merkez / ZONGULDAK
Tel: 0 (372) 291 24 44



beun.edu.tr

OBİM EASOCOM

T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ EASO Collaborating Centre for Obesity Management
Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi