

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA  
ADİPONEKTİN VE ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN  
DÜZEYLERİ**

**Dr. Kader KUŞKUŞ**

**Biyokimya Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2009**

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA ADİPONEKTİN VE  
ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN DÜZEYLERİ**

**Dr. Kader KUŞKUŞ**

**Biyokimya Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ömer ÇOLAK**

**ESKİŞEHİR  
2009**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kader KUŞKUŞ'a ait "Metabolik sendromlu hastalarda adiponektin ve asimetrik dimetilarjinin düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 17.02.2009

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ömer ÇOLAK Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Özkan ALATAŞ Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Sema USLU Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## ÖZET

**Kuşkuş K. Metabolik sendromlu hastalarda adiponektin ve asimetrik dimetilarjinin düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009.** Bu çalışma ADMA (asimetrik dimetilarjinin) ve adiponektinin, metabolik sendrom (MS) hastalarındaki düzeylerini görmek, adiponektin ve ADMA'nın metabolik sendrom kriterleri ile olan ilişkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yürütülen 2008-2009 yılı Eskişehir Sağlıklı Kalpler Projesiyle tespit edilen 34 kadın ve 12 erkekten oluşan toplam 46 MS'lu hasta ve 15 kadın, 15 erkekten oluşan 30 sağlıklı birey alındı. Hastaların tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli III kriterlerine göre konuldu. Çalışmaya katılan bireylerden, glukoz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, adiponektin ve ADMA serum düzeylerini belirlemek için açlık kanları alındı. Ayrıca kan basınçları, bel çevreleri ve beden kitle indeksleri belirlendi. Adiponektin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşük tespit edildi ( $P < 0,001$ ). ADMA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ( $P < 0,001$ ). Serum adiponektin düzeyi ile yaş, MS kriterleri, LDL-K ve BKİ (beden kitle indeksi) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $P > 0,05$ ). Serum ADMA düzeyleri ile yaş, MS kriterleri, LDL-K ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $P > 0,05$ ). Hasta grubunun serum adiponektin ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r = -0,29$ ) ( $P < 0,05$ ). HDL-K düzeyleri ile MS kriterlerinin sayısı arasında negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,43$ ) ( $P < 0,05$ ). Metabolik sendrom kriter sayısı ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon bulundu ( $P < 0,05$ ). Metabolik sendromlu hastalarda adiponektin düzeylerinin azalıp, ADMA düzeylerinin artması, bu hastaları ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklara duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle bu hastaların erkenden tespit edilmesi önemli gözükmemektedir. Adiponektin ve ADMA düzeylerinin MS komponentleri ile olan ilişkilerinin daha açık şekilde ortaya çıkarılması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, adiponektin, ADMA**

## ABSTRACT

**Kuşkuş K. Serum adiponectin and asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Speciality Thesis, Eskişehir, 2009.** The aim of the present study is to search serum adiponectin and asymmetric dimethylarginine(ADMA) levels in patients with metabolic syndrome(MS) and determine their associations with the metabolic syndrome components. Present study made on the patient group that consists of 46 MS patients( 34 women, 12 men) and control group that consists of 30 healthy subjects(15 women, 15 men). Both patient and control groups were determined by the 2008-2009 Eskişehir Sağlıklı Kalpler Project that is made by the Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Public Health. Diagnosis of metabolic syndrome was made according to the criteria of National Cholesterol Education Programme, Adult Treatment Panel III. Fasting blood samples were taken to search glucose, total cholesterol, triglycerid, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol from both patient and control groups. Also blood pressures, waist circumferences and body mass indexes(BMI) were determined. Adiponectin levels were lower in MS patient group and it was statistically significant.( $p < 0,001$ ). ADMA levels were higher in patient group and it was statistically significant( $p < 0,001$ ). There was no association between the serum adiponectin levels and age, MS components, LDL-C, BMI( $p > 0,05$ ). There was no association between the serum ADMA levels and age, MS components, LDL-C and BMI( $p > 0,05$ ) There was a negative correlation between the serum adiponectin levels and serum ADMA levels in the patient group( $r = -0,29$ )( $p < 0,05$ ). There was a negative correlation between HDL-C and MS criteria number( $r = -0,43$ )( $p < 0,05$ ). There was a positive correlation between blood pressure and MS criteria number(  $p < 0,05$ ). Decreased serum adiponectin levels and increased serum ADMA levels make metabolic syndrome patients susceptible to the cardiovascular diseases. Therefore, it seems important to determine these patients earlier. Further studies are needed to reveal the association between MS components and adiponectin and ADMA levels.

**Key words: Metabolic syndrome, adiponectin, ADMA**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.METABOLİK SENDROM.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Tanı Kriterleri.....	3
2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi.....	6
2.2. ADİPONEKTİN.....	22
2.2.1. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması.....	24
2.2.2. Metabolik Sendrom ve Adiponektin.....	26
2.2.3. Ateroskleroz ve Adiponektin.....	28
2.3. ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA).....	30
2.3.1. ADMA Sentezi.....	31
2.3.2. ADMA Metabolizması.....	32
2.3.3. ADMA Yüksekliği ile İlişkili Klinik Durumlar.....	34
2.3.4. ADMA ve Metabolik Sendrom.....	37
3. MATERYAL ve METODLAR.....	39
3.1. Materyal.....	39
3.2: Metodlar.....	40
3.2.1. Adiponektin Ölçümü.....	40
3.2.2. ADMA Ölçümü.....	42

3.2.3. İstatistiksel Analiz .....	44
4. BULGULAR.....	45
	Sayfa
4.1. Çalışma Gruplarının Serum Adiponektin Düzeyleri.....	48
4.2. Çalışma Gruplarının Serum ADMA Düzeyleri.....	49
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR.....	63

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AACE</b>	: Amerikan klinik endokrinoloji derneği
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ADMA</b>	: Asimetrik dimetilarjinin
<b>BKI:</b>	: Beden kütle indeksi
<b>CETP</b>	: Kolesterol ester transfer protein
<b>DDAH</b>	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
<b>DKB</b>	: Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EGIR</b>	: Avrupa insülin direnci çalışma grubu
<b>ELISA</b>	: Enzim İşaretli İmmünölçüm
<b>GLUT4</b>	: İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcısı
<b>HDL-K</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: Uluslararası diabet birliği
<b>LDL-K</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>L-NMMA</b>	: NG-monometil-L-arjinin
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>NCEP ATP III</b>	: Ulusal kolesterol eğitim programı üçüncü erişkin tedavi paneli
<b>NO</b>	: Nitrik oksid
<b>NOS</b>	: Nitrik oksid sentaz
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PPAR</b>	: Peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptör
<b>PRMT</b>	: Protein arjinin metil transferaz
<b>RAS</b>	: Renin anjiotensin sistem
<b>sdLDL-K</b>	: Küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>SDMA</b>	: Simetrik dimetilarjinin
<b>SYA</b>	: Serbest yağ asiti
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>WHO</b>	: Dünya sağlık örgütü



**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
2.1: İnsülin direnci ve dislipidemi .....	18
2.2: Adiponektinin yapısı .....	23
2.3: Adiponektin formlarının görünümüleri .....	24
2.4: Dolaşımdaki adiponektin formları ve etki ettikleri reseptörler .....	26
2.5: L- arjinin ve endojen metilarjininlerin yapısı .....	32
2.6: ADMA sentezi, etkisi ve metabolizması .....	33
3.1: Adiponektin ölçümü kalibrasyon grafiği .....	41
3.2: ADMA ölçümü kalibrasyon grafiği .....	43
4.1: Hasta grubunda kriterlerin dağılım yüzdeleri .....	46
4.2: Hasta grubunda kriterlerin kümelenmesi .....	47
4.3: Grupların adiponektin düzeylerinin grafikte gösterimi .....	49
4.4: Grupların ADMA düzeylerinin grafikte gösterimi .....	50

## TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
2.1: WHO metabolik sendrom tanı kriterleri .....	4
2.2: NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri .....	5
2.3: IDF metabolik sendrom tanı kriterleri .....	6
2.4: İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi .....	12
4.1: Grupların demografik bulguları .....	45
4.2: Grupların rutin laboratuvar parametreleri .....	45
4.3: Kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı .....	47
4.4: Hasta grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı .....	48
4.5: Çalışma gruplarının adiponektin düzeyleri.....	48
4.6: Çalışma gruplarının serum ADMA düzeyleri .....	49
4.7: Hasta grubunun serum adiponektin ve ADMA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı .....	50
4.8: Kontrol grubunun serum adiponektin ve ADMA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı .....	51

## 1. GİRİŞ

Metabolik sendrom dünyada ve Türkiye’de giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Obezite, insülin rezistansı, ateroskleroz, dislipidemi, enflamasyon ve trombozis metabolik sendromun patogenezi içinde rol alırlar. Metabolik sendrom birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenmesiyle bir hastalık grubudur. Esas olarak metabolik sendrom, kardiyovasküler olay ve tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski yüksek olan kişileri saptama imkanı vermektedir.

Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromda önemli bir yere sahip olan insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Adipoz doku artık çok sayıda biyolojik aktif adipositokin salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bu adipositokinlerden bazıları insülin sinyalini, glukoz ve lipid metabolizmasını modüle ederek direkt veya indirekt olarak insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bu adipositokinlerden adiponektin antidiyabetik ve antiaterojenik etkilerinden ötürü ilgi çekmektedir. Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran ve vücut yağının artmasıyla düzeyi azalan bir adipositokindir.

Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. ADMA arjininden NO sentezini yarışmalı olarak inhibe eder. NO biyosentezinin bozulması endotel fonksiyonun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birlikte olur. Artmış serum ADMA konsantrasyonları, endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri azalmış insülin duyarlılığı ve artmış serum ADMA konsantrasyonuyla ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmadaki amacımız kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak görülen serum ADMA ve insülin duyarlılaştırıcı bir adipositokin olan serum adiponektinin, endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler riskle seyreden metabolik sendrom hastalarındaki düzeylerini görmek, adiponektin ve ADMA’nın metabolik sendrom kriterleri ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tanım

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluğun topluluğudur. İlk olarak 1988 yılında Reaven aterosklerotik risk faktörleri grubu tanımlamış ve bu kliniği Sendrom X olarak adlandırmıştır. Dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon ve obezite bu risk faktörleri grubunun temel taşları olduğu için bu sendrom; Multipl Metabolik Sendrom, İnsülin Rezistans Sendromu gibi isimlerle de anılmıştır (1).

Son 20 yılda, obezite ve diyabet prevalansındaki global artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiş ve dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Kavram olarak metabolik sendrom, kardiyometabolik risk artışına yol açan faktörlerin tek başına değil de bir araya gelerek etkili olduklarına dikkat çekmektedir ve esas olarak bizlere kardiyovasküler olay ve diyabet gelişme riski yüksek olan kişileri saptama imkanı vermektedir (2).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir ve 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (3). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda, metabolik sendrom sıklığını 40-50 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise %5 ile %22 olarak belirtmişlerdir (4).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye

Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (5). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (6).

### 2.1.3. Tanı Kriterleri

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. World Health Organization (WHO), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) ve International Diabetes Federation (IDF) metabolik sendrom tanımlamaları bunların başlıcalarıdır. Bu tanımlamalardan WHO, NCEP ATP III ve IDF tanımlamaları en çok kullanılan tanımlamalar olmakla birlikte ,en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni NCEP-ATP III metabolik sendrom tanımlamasıdır (7,8,9,10,11,12).

Metabolik sendrom tanımlamalarından ilki 1998 yılında WHO tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamada oral glukoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip 2 diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü, albuminüri ve hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir (tablo 2.1). Bu tanımlama hem diyabeti olan, hem de diyabeti olmayan bireyleri birarada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır (7,8).

1999 yılında tanımlanan Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda da ‘insülin direnci sendromu’ isminin kullanılması önerilmekte, WHO

kılavuzuna benzer şekilde glukoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmektedir. Açlık hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (9).

**Tablo 2.1.** WHO metabolik sendrom tanı kriterleri.

1) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
- Tip 2 diabetes mellitus	- Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
- Bozulmuş açlık glukozu	- Trigliserid $\geq 150$ mg/dl
- Bozulmuş glukoz toleransı	- HDL-K erkekte $<35$ mg/dl, kadında $<39$ mg/dl
-Glukoz uptake'i incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması	- Beden Kitle İndeksi (BKİ) $>30$ kg/m <sup>2</sup> veya bel-kalça oranı erkekte $>0,9$ , kadında $>0,85$
	- Üriner albumin atılımı $\geq 20$ $\mu$ g/dk veya Albumin/kreatinin oranı $\geq 30$ mg/g

2001 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanısı için beş kriter belirlemiştir. Bu kriterleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık serum glukozunun  $\geq 110$  mg/dl olması oluşturmaktadır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (tablo 2.2). Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da metabolik sendrom başlığı altına alınmıştır. ATP III'de, metabolik sendrom tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. ATP III, OGGT'yi gerekli görmemesi ve açlık kan şekerini temel alması nedeniyle daha pratiktir (10).

2003 yılında American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan yeni metabolik sendrom kriterleri belirlemiştir. Metabolik sendrom tanısı koymak için belli sayıda kriterin karşılanması gerekmez. Tanı doktorun klinik yargısına bırakılmıştır (11).

**Tablo 2.2.** NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Değerler</b>
Abdominal obezite (bel çevresi)	
erkek	> 102 cm
kadın	> 88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL düzeyleri	
erkek	< 40 mg/dl
kadın	< 50 mg/dl
Artmış kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

International Diabetes Federation (IDF), 2005 yılında farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerinin tariflendiği, global bir kılavuz yayınlamıştır. Metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Santral obezite için farklı ırklar için değişik bel çevresi değerleri kabul edilmiştir. Avrupalılarda bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm, Japon erkeklerde 90 cm ve kadınlarda 85 cm üzerinde olması santral obezite olarak tanımlanmıştır. Trigliserid için sınır değer 150 mg/dl, HDL için erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl; kan basıncı için sistolik 130 mm/Hg veya diastolik 85 mm/Hg veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak, açlık glukozu olarak da 100 mg/dl kabul edilmiştir (tablo 2.3) (12).

Bütün bu tanımlamadaki farklılıklara rağmen, amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (2).

**Tablo 2.3.** IDF metabolik sendrom tanı kriterleri

Santral obezite; Bel çevresi: $E \geq 94$ cm $K \geq 80$ cm ile birlikte aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması	
1• Açlık plazma glukozu	$\geq 100$ mg/dl veya daha önce tanı almış tip 2 diabetes mellitus varlığı
2• Yüksek trigliserid	$\geq 150$ mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi
3• Düşük HDL-K	$E < 40$ mg/dl $K < 50$ mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması
4• Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında hipertansiyon
Bel çevresi etnik gruplara göre düzenlenir.	

Bütün bu tanımlamadaki farklılıklara rağmen, amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (2).



### 2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi

#### A) Obezite

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Yağ dokusu hormonları, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır (13).

Enerji fazlalığında kalorik dengenin sağlanabilmesi amacıyla yağ hücreleri önce fazla enerjiyi trigliserid olarak depolayarak hipertrofiye olurlar. Başlangıçtaki bu hipertrofiyi takiben sağlıklı adipozitlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile yeni oluşan yağ hücreleri aracılığıyla daha çok yağ depolama imkanı oluşturulur. Adipogenezis olarak adlandırılan bu ikinci süreç, hormonlar ( insülin, glukokortikoidler, östrojen, tiroid hormonları), lipoproteinler, proteinler (nöropeptid Y) ve lipidler (dolaşımdaki yağ asitleri, diyetle alınan satüre yağlar, prostaglandinler ve endokanabinoidler) gibi çok sayıda faktörden etkilenir. Adipozit kökenli olmayan bu faktörlere katekolaminler, androjenler, interferon, flavonoidler gibi diğerleri de ilave edilebilir (14). Ancak adipogenezis sıklıkla spesifik adipozit faktörlerin (transkripsiyon faktörleri, ekstraselüler matriks faktörleri, proadipogenik ve anti-adipogenik faktörleri ) kontrolü altındadır. Bu faktörler transkripsiyon, anjiogenez ve ekstraselüler matriks formasyonunu etkileyerek yağ dokusunun genişlemesini sağlarlar. Transkripsiyon faktörü olarak bulunan Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insüline hassasiyeti düzenler. Yağ hücresinden salgılanan tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), rezistin ve adiponektin, PPAR $\gamma$ 'nın transkripsiyonal olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler (15).

Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır. Subkutan yağ dokusu, periferal (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) trunkal,

gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Visseral yağ dokusu (tipik olarak total yağın %20'sini teşkil eder) intraperitoneal (omental, mezenterik ve umbilikal), ekstraperitoneal (peripankreatik ve perirenal) ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur. Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik) ve periorgan (perikardiyal, adale çevresi, perivasküler, orbital ve kemik çevresi) yağlarından oluşmaktadır. Cilt altı periferal yağ dokusu en düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Viseral yağ, hepatik kan akımının %80'inini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir. Bu farklı yağ depoları, genetik olarak tayin edilmiş hücresel reseptörleri, yağ metabolizmasındaki farklı enzimatik işlevleri ve biyoaktif moleküllerin yapımından sorumlu genlerin farklılıklarından kaynaklanan değişik fonksiyonlar görürler (16,17). Bu nedenle, viseral yağda artma, bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artmış, insüline olan antilipoliz cevabında azalmış duyarlılık oluşturur. Viseral yağ hipertrofisi,  $TNF\alpha$ , interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir. Yani, visseral yağ doku birikimi ve hipertrofisi genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur (18).

Diğer yağ depoları da fonksiyon olarak farklılıklar arz eder. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferal yağ dokusuyla viseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Aşırı organ içi (intrahepatik ve intramusküler) yağ, organ metabolizma bozukluğuna yol açar. Organ çevresi yağı da abdominal cilt altı yağ gibi davranır, ancak epikardiyal yağ dokusunun fonksiyon olarak viseral yağ dokusuna eşdeğer özellikler gösterdiği düşünülmektedir (17).

Beden kitle indeksi (kg cinsinden ağırlık/metre cinsinden boyun karesi) obezitenin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Beden kitle indeksi, vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korale olan bir parametredir, fakat vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Obezite, Dünya Sağlık Örgütüne göre BKİ'i 25-29.9  $kg/m^2$  olan fazla kilolu, 30-34.9  $kg/m^2$  olan 1.derece obez, 35-39.9  $kg/m^2$  olan 2.derece obez ve 40  $kg/m^2$  üzeri olan 3.derece (morbid obez) olarak sınıflandırılmaktadır. Abdominal adiposite ile obezitenin

metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle BKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (7).

Metabolik sendromda daha önemli bir yere sahip olan, kardiyovasküler hastalık ve insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Obezite ve MS prevalansı birbirine paralel artış göstermiştir, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda MS sıklığı %5 iken, obez grupta %60 saptanmıştır (3). Santral adipozite ile insülin direnci, metabolik sendrom, Tip 2 DM ve koroner mortalite arasında güçlü bir bağ saptanmıştır. Dagenais ve arkadaşları, visceral obezitenin vücut ağırlığına veya vücut kitle indeksine göre koroner arter hastalığını daha doğru bir biçimde ön gördüğünü belirlemişlerdir (1,19).

Viseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun en iyi göstergesi bel / kalça oranı ile bel çevresi ölçümüdür. Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında metabolik sendrom tanımlamasında obezite değil, abdominal obezite kriter olarak alınmış ve abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi genişliği ATP III'de kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm, EGIR'de kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olarak tanımlanmıştır (9,10). WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom kriterlerinde ise beden kitle indeksinin (BKİ)>30 kg/m<sup>2</sup> ve/veya bel-kalça oranının erkeklerde >0.9, kadınlarda >0.85 olması gerekmektedir (7). AACE kriterlerinde ise BKİ  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> kullanılmaktadır. Bel çevresi genişliği (abdominal obezite) insülin direncinin şaşmaz bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir (11). Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir. EGIR obez kişilerin yaklaşık %25'inde insülin direnci olduğunu bildirmiştir. Ayrıca karın içi yağ kitlesinde popülasyona özgü farklılıklar olabileceği ve ölçüm yapılırken etnik kökenlere göre değerlendirme yapılması gerektiği WHO, MONICA çalışmasında gösterilmiştir (7,9,20).

Populasyonda santral obezitenin çoğu genetik faktörlere bağlı olmakla birlikte, seks steroidleri, glukokortikoidler ile çevresel faktörler de santral obeziteyi etkiler. Abdominal obezitenin kalıtsal kökeninde bugün, 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip

1 ( $11\beta$ -HSD-1) enziminin ve glukokortikoid reseptörünün (GcR) belirleyici rolü üzerinde fikir birliğine varılmıştır. Bu enzim ve reseptörü, omental yağ hücrelerinde trigliseridlerin birikimini ve omental bölgede adeta bir Cushing sendromu gelişimini sağlamakta ve bu bölgede biriken yağ dokusu, salgıladığı substrat (serbest yağ asitleri (FFA) ve gliserol) ve hormonlarla metabolik sendromun komponentlerini oluşturmaktadır (21).

Çeşitli çalışmalarda yağ dokusunun sadece enerji deposu değil aynı zamanda çeşitli biyolojik aktif molekülleri üreten ve sekrete eden (adipositokinler, peptidler gibi) bir endokrin organ gibi çalıştığı saptanmıştır. Yağ dokusundan salınan PAI-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, rezistin, leptin, adiponektin gibi çeşitli aktif moleküller “adipositokin” olarak adlandırılır. Obez kişilerde Metabolik Sendromun (glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozis) gelişmesinde adipositokinlerin düzensiz üretiminin rolü vardır (22,23).

Yağ hücreleri metabolizmasında başta lipoprotein lipaz (LPL) olmak üzere yerel farklılıklarda bulunmaktadır. Kalça ve uyluk adipozitlerinde düşük olan LPL aktivitesi, karın-içi yağ depolarında yüksektir. Yağ asitleri hızla metabolize edilir. Vena porta yoluyla karaciğere dökülen fazla miktardaki yağ asitleri, insülin direnci gelişmesini kolaylaştırır (24).

Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adiponektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir. Bu gelişimde hiperinsülinemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, renal değişiklikler, damar yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, sempatik sistem ve renin-anjiyotensin sisteminde aktivite artışları ve natriüretik peptid aktivitesinin cevapsızlığı da etkilidir (18,24).

## B) İnsülin ve insülin direnci

### İnsülin

İnsülin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfür köprüsü daha bulunur (25).

İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücrelerinde sentez edilir. Bu hücrelerdeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümenine ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insoluble bir molekül haline gelir ve  $Zn^{+2}$  iyonu ile birlikte heksamerik kristaller halinde çöker. Ekzositozla insülin salgılanırken  $Zn^{+2}$ , C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır (26).

İnsülin salgılanıp sistemik dolaşıma verilince hedef hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak etki eder. İnsülin reseptörü genellikle tek bir prekürsör proteinden gelişen, hücre dışında yer alan iki  $\alpha$  ve transmembran yerleşimli iki  $\beta$  alt biriminden oluşan bir tetramer yapısındadır. İki  $\alpha$  alt birimi reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluştururken,  $\beta$  alt birimlerinin membran ve sitoplazmaya uzanım gösteren kısmı tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülin reseptörün  $\alpha$  alt birimine bağlanınca,  $\beta$  biriminde oto-fosforilasyon gerçekleşir. Oto-fosforilasyon tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu olaydan sonra insülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu olan insülin reseptör substrat (İRS-1,2,3,4) adlı protein aktive olur. IRS proteini ayrıca birçok fonksiyonel proteini de aktive eder. İnsülin bağımlı dokularda membrandan glukoz transportunu IRS-1'in IP3-kinaz aracılığı ile fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat oluşumunu artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. İnsülin sitoplazmada yerleşmiş bulunan ve glukozun hücre içine

taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı moleküllerin (GLUT) translokasyonunu sağlayarak onları işlevsel duruma getirir. Bu taşıyıcılar beş adettir ve insüline en duyarlısı GLUT-4'dür. İskelet kası ve yağ dokusunda hakim olan glukoz taşıyıcısı olduğundan insülinin glukoz üzerindeki etkilerinin çoğundan sorumludur (27).

Genel olarak bakıldığında insülinin etkileri, hücresel düzeyde saniyeler veya dakikalar içinde olan kinazların fosforilasyonu, defosforilasyonu, glukoz ve iyon transportunda değişimler ile daha geç ortaya çıkan etkiler olan hücre içinde enzimlerin ve bazı proteinlerin sentezinin arttırılması şeklinde oluşur. İnsülin direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkileyen ve genelde anabolizan yönde etkileri olan bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezleri ve/ veya depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır. İnsülinin bazı major metabolik olaylar üzerindeki etkileri tablo 2.4'de belirtilmiştir (25).

**Tablo 2. 4.** İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
<b><u>Glukoz metabolizması</u></b>		<b><u>Protein metabolizması</u></b>	
<b>Glikojenez</b>	↑	<b>Protein sentezi</b>	↑
<b>Glukoz oksidasyonu</b>	↑	<b>Ketojeniz</b>	↓
<b>Glukojenoliz</b>	↓	<b>Proteoliz</b>	↓
<b>Glukoneojenez</b>	↓	<b>Üreojenez</b>	↓
<b><u>Yağ metabolizması</u></b>		<b><u>Diğer maddelerin metabolizması</u></b>	
<b>Lipoliz</b>	↓	<b>ATP oluşumu</b>	↑
<b>Lipojeniz</b>	↑	<b>DNA ve RNA oluşumu</b>	↑

↑: arttırır, ↓: azaltır

### **İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama olarak tanımlanabilir (28).

İnsülin direncinin derecesi kişiden kişiye değişir. Puberte, gebelik ve yaşlılık gibi fizyolojik durumlarda görülebilir. İnsülin direnci plazma glukoz düzeyleri normal iken de bulunabilir. İnsülin direnci olan kişilerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. İnsülin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumu da denilebilir. Başka bir anlatım ile belirli konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak buralarda ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere yıkılmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısı ile normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum dengelenir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde 1.5-2 kat, hatta bazen daha yüksek bir seviye oluşur (29,30).

İnsülin direnci obez bireylerde sık görülmekle beraber, obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde, esansiyel hipertansiyonlu hastaların da yaklaşık %25'inde görülmektedir. İnsülin direnci yine polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir (31,32).

İnsülin direnci hücre yapısı bazında; pre-reseptör, reseptör ve post reseptör olarak üç şekilde sınıflandırılır (32).

### **a) Pre-reseptör Düzeyde İnsülin Direnci**

İnsülin direncinden sorumlu mekanizmalardan birisi insülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin moleküllerinin oluşumudur. Bunun sonucunda proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesinin yapısal bozukluğuna bağlı olarak proinsülinin insüline dönüşümü tam olamaz. Dolaşan insülin antagonistleri ve iskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur. Bu düzeydeki defektler insülin direnci oluşumunda daha az rol oynamaktadır (33).

### **b) Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Reseptör düzeyindeki insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (34,35).

İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonların her biri, insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkilidir (36).

### **c) Post-reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

Son yıllarda insülin direnci oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bu defektler;

- 1) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2) İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler
- 3) Glukoz transportunda azalma
- 4) Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5) Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6) Glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler şeklindedir (37,38,39).

İnsülin direnci başlıca iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde oluşur. Yapılan bir çok çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda insülin ile uyarılmış glüköz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör



bağlanmasında herhangi bir major bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir (40,41,42).

Yağ dokusunda insülin, hormona duyarlı lipazı baskılayarak lipolizi inhibe eder. Tip 2 diyabetlilerde ve obezitede ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon duyarlı lipaz aktivitesinde artışa yol açarak serbest yağ asidi salınımını artırır. Karaciğere gelen artmış serbest yağ asidi düzeyleri, hem hepatik serbest yağ asidi oksidasyonunu, hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş serbest yağ asidi düzeyleri pankreas beta hücrelerinin insülin salgılaması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direncinin kesin nedeni tam olarak belli olmakla beraber, postreseptör düzeyde olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direnci olan hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğer seviyesinde insülin direnci açıkça postreseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (39,43).

### **Obezitenin İnsülin Direnci ile İlişkisi**

Obezite ile ilişkili insülin direncinin açıklaması, bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusuna salınmasıdır. Bu adipozit ürünleri TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, grelin, rezistin ve adiponektin'dir.

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olabilecek en olası faktörler arasında, serbest yağ asitleri, TNF- $\alpha$ , resistin, IL-6 ve leptin yer almaktadır. (18,44).

Vücut yağ dağılımı , insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Visceral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Visceral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan portal

sisteme daha çok SYA geçmesine neden olur. Portal ven aracılığıyla karaciğere gelen SYA'leri karaciğerde yağ birikimine ve insülin direncinin gelişimine neden olmaktadır. SYA'leri hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak, hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak suretiyle insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler. Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradiyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı aktive edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatic glukoz üretiminin artmasına ve kas dokusu tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar (45). Obezite, adipoz dokudan rezistin, leptin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi faktörlerin salınımına yol açarak ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin salınımını azaltarak insülinin etkilerinde azalmaya yol açmaktadır (44).

**Adiponektin:** Yağ dokusundan salınan, antiaterosklerotik özellikleri olan bir plazma proteindir. Plazmadan glukoz, trigliserid, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Karaciğerde glukoz sentezini azaltır. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır (18,44).

**TNF- $\alpha$ :** TNF- $\alpha$  çeşitli immünolojik fonksiyonları ile multipotansiyel bir sitokindir. İnsülin reseptör sayısını azaltarak, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozarak, IRS-1 ve fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI3-kinaz) arasındaki ilişkiyi bozarak, IRS-1 ve GLUT4 ekspresyonunu azaltarak insülin direncine neden olur (18,46).

**IL-6:** Akut faz cevabının major sitokin mediyatörü olup, makrofajlardan, lenfositlerden, fibroblastlardan, endotel hücrelerinden salgılanır. Bunun yanı sıra dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır. IL-6 yapımı obez bireylerde daha yüksektir. Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak fibrinojen ve CRP üretimini artırır. Açlık serum IL-6

konsantrasyonları, insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu ve fasting insülin resistance index) ilişkilidir. IL-6, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı direkt uyararak CRH sekresyonunu, ACTH ve kortizol üretimini artırarak, açlık kan glukoz ve plazma glukagon düzeylerini arttırarak, lipolizi indirekt olarak uyarması sonucu insülin direncine neden olur (18,44,46).

**Rezistin:** Rezistin yağ hücresinden salgılanan 114 aminoasitli polipeptit yapıda bir hormondur. Artmış yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Rezistin glukoz metabolizmasına etkili, insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Obezitede rezistin salınımı artar. Rezistininvivo ve invitro uygulanması ile insülin direnci oluştuğu belirlenmiştir (44).

**Leptin:** Leptin 16 kDa ağırlığında adipositlerden derive bir sitokindir. Yağ hücresinden salgılanan negatif geribildirim ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayıp enerji harcanmasını artıran hormondur. Yağ hücresinde depolanma başladığı andan itibaren, adipozit leptin sekresyonunu artırarak periferal insülin sensitivitesini, kas dokusu glukoz alımını, yağ ve glikoz oksidasyonunu aktive ederek periferal organ lipotoksitesine karşı koruyuculuk sağlar (47).

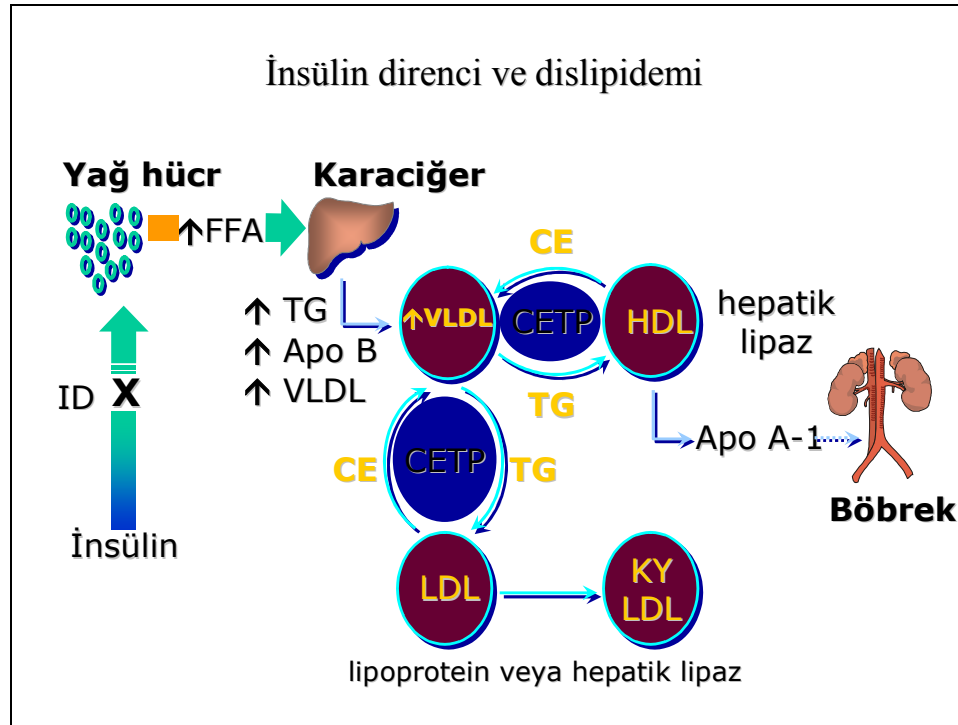
Yağ hücresi hipertrofisi ile artan leptin seviyesine karşı gelişen duyarsızlık obezitenin önemli bulgularındandır. Leptine direnci yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekir, bunun için yağ dokusundan daha çok leptin salınır. Metabolik sendromlu kişilerde insülin direnci gibi leptin direncinden söz edilebilir. Yapılan çalışmalarda leptinin IRS-1 fosforilasyonunu inhibe ederek insülin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (44,47).

### C) Dislipidemi:

İnsülin, yağ dokusunda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlayarak anabolik etki gösterir. Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, cAMP bağımlı hormon duyarlı lipaz etkisi ile yağ dokusundan salınır. İnsülin, hem antilipoliz, hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokuda lipolizin engellenmesidir. Yine insülin, yüksek glukoz düzeyinde lipogenezi uyarır. İnsülin direncinde, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi artar.

Serbest yağ asidi düzeyindeki artışların, periferik dokular ve karaciğerde önemli sonuçları vardır. Periferik dokularda serbest yağ asitleri, glukoz alımını ve kullanımını engelleyerek hiperglisemiye neden olur. Santral adiposidler insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduklarından, karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde artış olur. Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek, glukoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat teşkil ederler (29,30).

Yalnızca obezite veya tip 2 DM için değil, her türlü insülin direncinde lipoprotein seviyeleri olumsuz etkilenir. İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, trigliserid sentezi ve karaciğerden serbestleşen çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) miktarı artar ve böylece apolipoprotein B (Apo B) yıkımı azalır, üretimi artar. Ayrıca TNF- $\alpha$  artışı ve adiponektin azalması hepatik VLDL artışına neden olur. VLDL iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-K seviyesinin düşmesine ve küçük yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein (sd LDL) parçacıklarının oluşmasına neden olur. Her iki metabolik yolda da önemli rol oynayan molekül kolesterol ester transfer proteindir (CETP). CETP ile HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki trigliserid(TG) HDL-K içine taşınır. Yapısındaki TG miktarı artan HDL-K, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır, ayrılan Apo-A1 renal yolla atılır. HDL-K partiküllerinin katabolizmasının artması sonucunda HDL-K seviyeleri düşer. Spesifik olarak azalan HDL-K molekülü HDL2-K'dür.



ID: insülin direnci, FFA: serbest yağ asidi, apo B: apolipoprotein B

### Şekil 2.1. İnsülin direnci ve dislipidemi

Kolesterol ester transfer proteinin rol aldığı ikinci metabolik yol düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile ilgilidir. İnsülin direnci durumunda LDL-K seviyeleri genellikle artmaz. Ancak yapısında değişiklik olur. CETP ile LDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de LDL-K içine taşınır. Lipoprotein ya da hepatic lipaz ile bu TG'ler parçalanınca sdLDL partikülleri oluşur. İnsülin direnci varlığında hepatic lipazın aktivitesinin bu şekilde artması hem HDL-K, hem de LDL-K'den lipidlerin ayrılmasına, daha küçük ve daha yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Bu nedenle hepatic lipaz aktivitesi aterosjenik lipid yapısının oluşmasında esas belirleyicilerden birisi olur. sdLDL partiküllerinin arter duvarına girmeleri ve buradaki proteoglikanlara bağlanmaları daha kolaydır ve oksidatif strese daha duyarlıdır. Böylelikle, aterosjenizde daha hızlı bir progresyon izlenmektedir (48,49).

Serum TG ve sdLDL partiküllerinde yükselme ve HDL-K seviyelerinde azalma aterosjenik lipoprotein fenotipi veya kısaca "lipid triadı" olarak adlandırılmaktadır ve

koroner arter hastalığı riskinde önemli derecede artışla ilişkilidir. Aterojenik dislipidemi izole LDL-K yüksekliğinden daha sık görülmektedir ve metabolik sendromun diğer bütün klinik bulgularından daha önce ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, insülin direncinde; TG, sdLDL, 'artık' (remnant) lipoproteinler ve Apo-B düzeyleri artarken, HDL-2K ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur (50).

#### **D) Hipertansiyon:**

Hipertansiyon tanımlaması zaman içinde değişmiş, daha düşük değerler riskli kabul edilerek sınırlar aşağıya çekilmiştir. Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO sınıflamasında 140/90 mmHg alt sınırdır (8,10).

Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır ve tersi de doğrudur. İnsülin, sağlam endotelde, nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış NO, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur ve kan basıncı artar (51).

İnsülin renin anjiyotensin sistem(RAS)'in aktivitesini, proksimal ve distal tübülüslerde sodyum reabsorpsiyonunu artırır. Sempatik tonusu uyardığı için hiperinsülinemi tuz tutulumunu ve santral sempatik aktiviteyi artırarak kan basıncını artırır. Hiperinsülinemi böbrekte sodyum retansiyonunu indüklemekte, bu da volüme bağlı tuza duyarlı hipertansiyonla sonuçlanmaktadır (52).

Olivetti Heart Study bu düşünceye destek vererek metabolik sendromlu obez insülin dirençli bireylerde lityum klirens metodu kullanarak proksimal tübülde yüksek fraksiyone sodyum geri emilimi olduğunu gösterdi (53).

Hiperinsülinemiye ek olarak, adipositlerden anjiotensinojen ekspresyonu artar ve hiperinsülinemi ve hiperleptineminin aracı olduğu artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi proksimal ve distal tübülde direkt olarak sodyum reabsorpsiyonunu stimüle edebilir. Ayrıca iri abdominal yağ kitlesi intestinal hidrostatik basıncı arttırarak medüller kan akımını azaltabilir ve buna bağlı sodyum reabsorpsiyonunu artırabilir (47,52).

### **E) Endotel Disfonksiyonu:**

Endotel endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından birisidir. Endotel fonksiyon bozukluğu; vazokonstriktör ile vazodilatör, büyümeyi uyarıcı ile engelleyen, pro-aterojenik ile anti-aterojenik ve pro-koagulan ile anti-koagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir. Endotelin başlıca fonksiyonları, damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine etkileri ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken, endotelin, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp, ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler.

İnsülin direncinin tip 2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar artmaktadır. İnsülin direnci durumunda, insülinin nitrik oksit aracılığı ile olan vasküler koruyucu etkileri ile vasküler düz kas hücresi proliferasyonu, migrasyonu ve PAI-1 üretimi aracılığı ile olan zararlı etkileri arasındaki denge bozulmaktadır. Eldeki kanıtlar PI-3 kinaz yolunun glukoz transportu yanında, insülinin endotel tarafında NO sentezini stimüle edici etkisinde de rol oynadığını göstermektedir. Bu yoldaki defektler hem glukoz transportunda, hem de NO aktivitesinde defektlere yol açmaktadır. İnsülin direnci ve tip 2 DM olan kişilerin iskelet kasında PI-3 kinaz yolağının baskılandığı gösterilmiştir. Hiperinsülinemik insülin direnci durumunda vasküler düz kas hücre fonksiyonları uyarılmakta ve NO üretiminin azalması ile endotel hücresinde denge proaterojenik yöne kaymaktadır (51,54).

İnsülin direnci olan bireylerde adipoz dokuda TNF- $\alpha$  ekspresyonu artmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın endotel hücre kültürlerinde NO biyoyararlanımını, hem insan, hem de hayvan çalışmalarında endotel bağımlı dilatasyonu azalttığı gözlenmiştir. Bundan sorumlu olası mekanizmalar arasında TNF- $\alpha$  aracılığı ile olan endotelial NO sentaz (eNOS) mRNA yarı ömründe azalma ve vasküler NADPH oksidaz aracılığı ile gerçekleşen süperoksit üretiminde artış sayılabilir (18,46,55).

İnsülin direncinde NO yapımında azalmanın diğer bir nedeni de endojen NOS inhibitörlerinin oluşumudur ve bu inhibitörlerden birisi asimetrik dimetil-L-arginin (ADMA)'dir. İnsülin direnci ile birlikte ADMA birikiminde artış olduğu gösterilmiştir (56) .

Endotelin-1 insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör bir peptittir. Fizyolojik koşullarda endotelde NO ve endotelin-1 (ET-1) arasında bir denge vardır. NO düzeyinin azalması ile bu denge endotelin-1 yönüne kayar ve endotelin-1 düzeyleri artar. Moleküler seviyede ET-1, PI-3 kinaz yolunu inhibe ederek insülin direncini ağırlaştırır. ET-1, NADPH oksidaz aktivitesinin uyarılması yolu ile de endotel fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunur (51,54).

Renin anjiyotensin sistemi komponentlerinin adipoz dokudan, vasküler endotelden salınımının arttığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde anjiyotensin II infüzyonunun IRS-1 ve PI-3 kinaz arasındaki etkileşimi bozarak insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin II vazokonstriktör özelliklerinin yanında endotelden endotelin salınımı uyarmakta ve vasküler NADPH oksidaz yolu ile süperoksit üretimini artırmaktadır (57).

#### **F) Hiperkoagülabilité:**

Metabolik sendrom artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri (faktör VII ve fibrinojen) ve fibrinolitik yolların inhibisyonu (artmış PAI-1 ve azalmış doku plazminojen aktivatörü aktivitesi) ile karakterizedir. Metabolik sendromu olan hastalarda aterosklerozun hızlanmasında muhtemel mekanizmalardan biri de koagülasyon artışıdır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombüsün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü)'nü

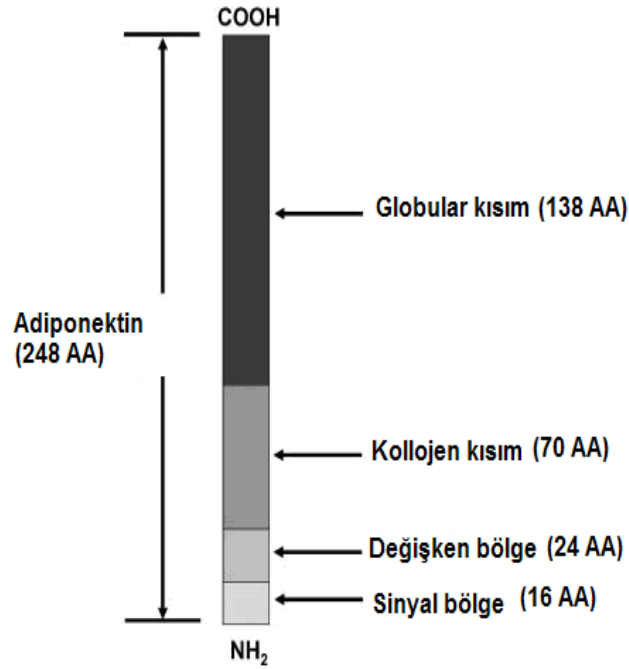


inhibe eden PAI-1 seviyeleri ise artar. PAI-1, karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Yüksek PAI-1 düzeyleri, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperinsülinemi ile de ilişkili olup, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa işaret eder (58,59,60,61).

## **2.2: Adiponektin**

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, "adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)", AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin'dir (62,63,64). İnsan APM1 geni kromozom 3q27 bölgesinde yer alır ve bu alan metabolik sendrom, Tip 2 diyabet ile de ilişkili bulunmuştur (65).

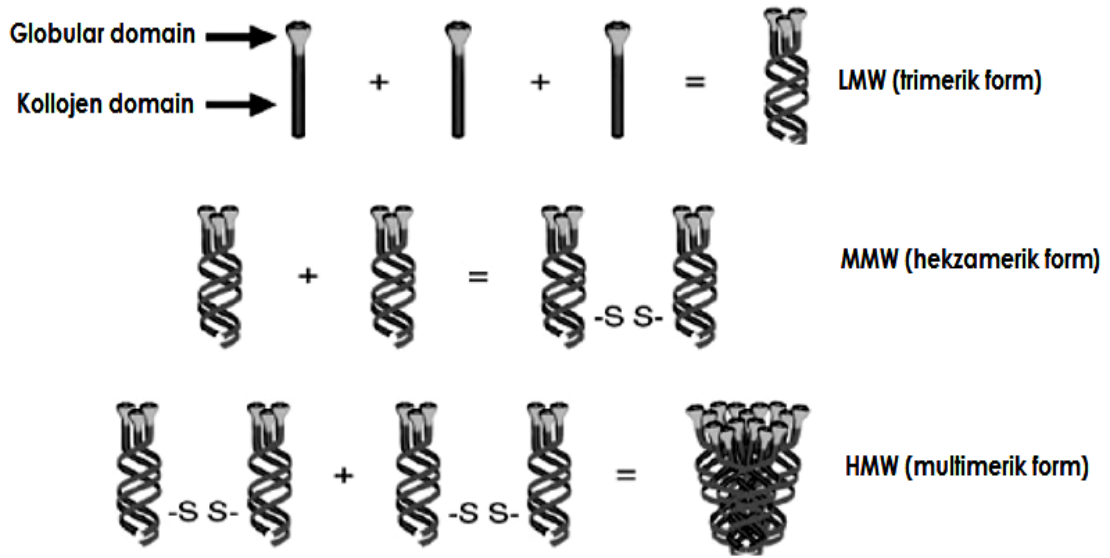
Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 248 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin, sinyal alanı, kollajen benzeri yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım ile globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. N-terminalinde sinyal peptidi ve kollajen benzeri domain bulunur. C-terminalinde bulunan globular kısmın kompleman proteini C1q ile önemli oranda homoloji gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2.2). Globular kısmın üç boyutlu yapısı TNF- $\alpha$  ile benzerlik göstermektedir (66).



**Şekil 2.2.** Adiponektinin yapısı.

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgül salgısal bir matriks proteindir. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir (67,68).

İnsan plazmasında adiponektin 3 formda bulunur. Bu formlar: düşük moleküler ağırlıklı(LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı(MMW) hegzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer(4-6 trimer) form(HMW). Son bulgular bu değişken formların dokularda farklı etkilere sahip olduğunu desteklemektedir (69,70). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Adiponektin formlarının görünüşleri

### 2.2.1: Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması

İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de transmembran alanı içeren yüzey membran proteinidir ve N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternaldir. Adiponektin, reseptörlerin C-terminal bölgesine bağlanır ve PPAR- $\alpha$  ve AMP ile aktifleşen kinaz(AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterirler. İskelet kasında AdipoR1 reseptörü yüksek oranda eksprese olurken karaciğerde düşük oranda eksprese olur. AdipoR2 reseptörü karaciğerde yüksek oranda eksprese olurken iskelet kasında düşük oranda eksprese olur. AdipoR1 reseptörü globular adiponektine yüksek afinite, full-length adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 reseptörü ise full-length adiponektine yüksek afinite, globular adiponektine düşük afinite gösterir(şekil 2.4) (71,72).

Adiponektin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak AMPK, PPAR- $\alpha$  ve muhtemelen diğer bilinmeyen sinyal yollarını aktive eden güçlü insülin duyarlılaştırıcı etkisi bulunan bir adipokindir (71).

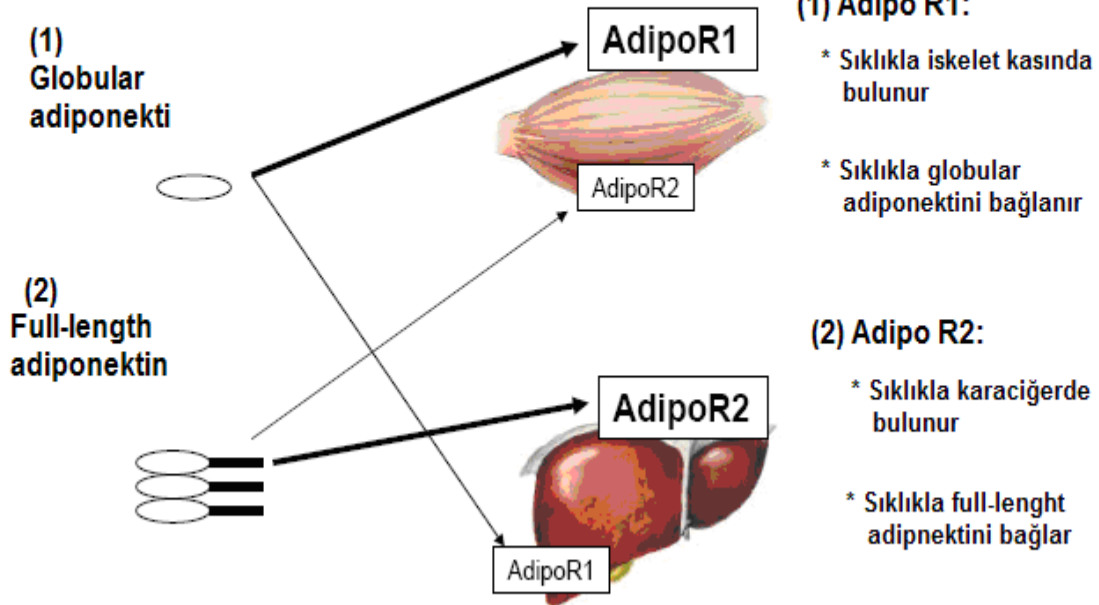
İskelet kasında reseptöre bağlanan adiponektin, PPAR- $\alpha$  aktivitesini arttırıp yağ asidi oksidasyonunu uyarır. PPAR- $\alpha$  nükleer reseptörü yağ asidi oksidasyon yolundaki enzimlerin transkripsiyonu için gereklidir ve adiponektin tarafından bu reseptörün aktivasyonu yağ asidi oksidasyonunu arttırır. Adiponektinin iskelet kasındaki diğer etkisi AMPK'nın artmış fosforilasyonudur. AMPK, hücrede enerji azlığının bir göstergesi olan AMP/ATP oranı yüksekliğinde aktifleşen bir enzimdir. AMPK aktivasyonu kas hücrelerinde enerji dengesini düzenlemek için çeşitli metabolik değişiklikleri tetikler. AMPK glikojen ve yağ asidi sentezi gibi anabolik sistemleri baskılar. ATP oluşumunu sağlayan glikolizi ve yağ asidi oksidasyonunu aktive eder. Ayrıca yapılan çalışmalarda, globular adiponektinin GLUT4 sentezini arttırarak iskelet kası hücrelerine glukoz alımını arttırdığı belirlenmiştir. AMPK'nın aktivasyonu ile asetil Co A karboksilaz fosforile olur ve malonil Co A miktarı azalır. Dolayısıyla malonil Co A'nın karnitin palmitoil transferaz 1 enzimi üzerindeki inhibitör etkisi kalkar ve yağ asidi oksidasyonu hızlanır (72,73,74).

Adiponektin AdipoR2 reseptörü üzerinden karaciğere etki eder. Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Adiponektin glukoz-6-fosfataz(G6Paz) gen ekspresyonunu ve fosfoenolpirüvat karboksikinazın(PEPCK) aktivitesini azaltarak hepatik glukoz üretimini baskılar ve bu şekilde plazma glukoz düzeyini düşürür (75). Adiponektinin glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etkisinde AMPK fosforilasyonu aracılık eder. Karaciğerde PEPCK ve G6Paz gen ekspresyonu ve glukoz üretiminin inhibisyonu için AMPK aktivasyonu gereklidir. Adiponektin karaciğerde PPAR- $\alpha$  üzerinden yağ asidi oksidasyonunu arttırır. Adiponektinin iskelet kası ve karaciğere olan bu etkileri sonucu insülin duyarlılığı artar (76).

Adiponektinin iki reseptörü de miyokardiyumda bulunur. Adiponektin miyozitlerde AMPK aktivasyonunu arttırarak glukoz ve yağ asidi alımını arttırır (77).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada adiponektin transgenik farelerde PEPCK ve G6Paz gibi glukoneogenik enzimlerin azalmış ekspresyonunun karaciğerde AMPK'nın artmış fosforilasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (75).

### Dolaşımdaki adiponektin formları



**Şekil 2.4.** Dolaşımdaki adiponektin formları ve etki ettikleri reseptörler.

Yamauchi ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmada adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektinin, in-vivo ve in-vitro glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır (72).

### **2.2.2: Metabolik Sendrom ve Adiponektin**

Metabolik sendrom bir çok metabolik bozukluğu içerir ve bunlardan en önemlileri insülin direnci, visceral obezite, dislipidemidir. Adiponektin, adipoz dokudan salınan bir adipokindir. Temel özelliği hiperglisemiyi, insülin direncini, dislipidemiyi ve obeziteyi önlemesidir. Hipoadiponektineminin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Adiponektinin metabolik sendrom ile olan güçlü ters ilişkisi abdominal obezite ve zeminde yatan insülin direnci aracılığıyla olmaktadır (44,46,78).

### **A) Obezite ve Adiponektin**

Obezitede dolaşımdaki adiponektin düzeyi azalırken, kilo verildiğinde düzeyleri artar. Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (44,46,79). Kilo vermeksizin egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (80,81).

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır, ancak visseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu da visseral adipoz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktör salınımının olduğunu düşündürmektedir (82,83).

TNF- $\alpha$ 'nın adiponektinin promotör aktivitesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. Vücutta visseral yağ birikimi arttıkça bu sitokin salınmasındaki artış, visseral adipozite ile adiponektin düzeyleri arasındaki negatif korelasyonu açıklayan mekanizmalardan biri olabilir. Obes, insülin dirençli rodent modellerinde TNF- $\alpha$  ve resistin ekspresyonu yükselirken, adiponektin ekspresyonu düşmektedir (84,85,86,87,88,89,90).

### **B) İnsülin Direnci ve Adiponektin**

Adiponektin insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir. Bir çok çalışma bu etkinin karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğunu göstermiştir. İskelet kasında, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu ve glukozun alımını arttırır. Ayrıca karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretimi hızını azaltır (46,88,91).

Tip 2 diyabetes mellituslu kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonları, BKİ değerlerine göre eşleştirilmiş kontrollerden daha düşük olabilmektedir. Plazma adiponektin konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir, bu da düşük plazma konsantrasyonlarının insülin direnciyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (92).

Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada yüksek plazma adiponektin seviyelerine sahip bireylerde düşük adiponektin seviyelerine göre daha az tip 2 diyabet geliştiği gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek adiponektin konsantrasyonu tip 2 diyabete karşı dikkat çekici bir koruyucu faktör olarak kabul edilebilir (93).

Obes ve tip 2 diyabeti olan farelerde insülin direnci üzerine adiponektinin etkisi incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi ile yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi düzeltilebilmiştir. Bundan dolayı adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olduğu düşünülmektedir (78).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 diyabetli hastalarda da insülin direnci olduğu ve insülin direncinin özellikle mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat tüm bu çalışmalara rağmen tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmamış, aksine şaşırtıcı bir şekilde yüksek bulunmuştur (94). Frystyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tip 1 diyabetli hasta ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin yüksekliğinin nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır (95).

### **2.2.3: Ateroskleroz ve Adiponektin**

Aterosklerotik hücresel değişimler temel olarak 3 hücre sel fenomeni içerir; adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile endotel hücrelere monosit adezyonu, süpürücü reseptörlerle makrofajların okside LDL-K'ü alması ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri veya heparin bağlayan endotel hücre büyüme faktör benzeri büyüme faktörlerinin etkisi ile düz kas proliferasyonu. Adiponektinin bu aterojenik hücre sel fenomenlerde güçlü inhibitör aktiviteleri bulunmaktadır. Fizyolojik derişimlerinde adiponektin hücre içi adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve E-selektin adezyon molekülünün ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (96).

Tümör nekrozis faktör alfa gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma koroner arter hastalığı(KAH) gelişiminde önemli bir basamaktır. TNF- $\alpha$ , nükleer

transkripsiyonel faktör-k $\beta$ (NF-k $\beta$ ) aracılığı ile adezyon moleküllerinin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol alır. Adiponektin ise insan endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  bağımlı NF-k $\beta$  aktivasyonunu baskılayarak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu önler (97).

Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve inflamasyon aterosklerotik lezyonun temelidir. Adiponektin makrofajların süpürücü reseptörü klas A-1 (SR-A) ekspresyonunu da inhibe etmekte ve bunun sonucu olarak okside LDL-K alımını belirgin olarak düşürmekte, köpük hücre oluşumunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (98). Bu vasküler hücre fonksiyonlarda adiponektinin güçlü antiaterojenik etkisi bulunabilir. İnsanlarda vasküler hasarı indükleyen okside LDL, inflamatuvar uyarı ve kimyasallar gibi birçok hücum faktörü bulunmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan adiponektin bu hasarlı arterlere giderek burada aterojenik vasküler değişimlerin gelişimine karşı koruyucu rol oynayabilir (96,98).

Beyaz ırkta ve Pima Yerlileri'nde benzer BKİ'ne sahip obez kişiler 3 gruba ayrılmıştır: diyabetik olmayan kişiler, KAH olmayan diyabetik olmayan kişiler ve KAH olan diyabetik kişiler. Obez diyabetiklerin plazma adiponektin konsantrasyonu, obez diyabetik olmayan kişilerden daha düşük bulunmuştur. En düşük adiponektin seviyesi KAH olan diyabetik hastalarda tespit edilmiştir (99).

Japonya'da düzenlenen vaka kontrol çalışmasında hipoadiponektinemili grupta (plazma seviyeleri 4  $\mu$ g/ml'den daha düşük) metabolik sendrom risk faktörlerinde artış saptanmış ve hipoadiponektineminin metabolik sendromda anahtar bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (100).

Primer hipoadiponektineminin neden olduğu insülin direnci ve aterosklerotik vasküler değişiklikleri içeren metabolik rahatsızlıklar nedeniyle daha önceden bulunmuş adiponektin gen mutasyonlu bireyler incelenmiş ve dört tip misens mutasyonu bulunmuştur. Bunlardan I164T mutasyonu en sık ve hipoadiponektinemi ile birlikte seyrederek görülmüştür. I164T mutasyonlu olarak bulunan 9 bireyden 8'ine hipertansiyon ve hiperlipidemi eşlik etmiş ve hepsinde tip 2 DM dahil bozulmuş glukoz metabolizması ve 6'sında koroner arter hastalığı bulunmuştur. Genetik



hipoadiponektinemi, çeşitli metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için metabolik sendromun genetik alt yapısının bir bölümüne zemin oluşturuyor olabilir (101,102).

Obezitede, adiponektin genetik varyasyonlarında, tip 2 DM'de, metabolik sendromda, dislipidemide, kardiyovasküler hastalıklarda, hipertansiyonda, oksidatif strese, seks hormonlarının arttığı durumlarda ve karbonhidrattan, yağdan zengin beslenmede adiponektin düzeyleri azalır. Tiazolidinedion, anjiyotensin II reseptör blokörleri gibi ilaç kullanımında, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde ve kilo kaybıyla adiponektin düzeyleri artar (103).

### **2.3: Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

Endotel vasküler yapının ve tonusun devam ettirilmesinde önemli rol oynar. Endotelden elde edilen temel vazoaaktif maddelerden biri nitrik oksittir. ADMA, NO sentezini sağlayan nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür. İnsan plazmasında varlığı uzun süredir bilinen ADMA'nın NOS için bir inhibitör olduğunu ilk bildiren Vallance ve arkadaşlarıdır. Kültürlenmiş insan makrofajlarında ADMA, konsantrasyona bağımlı olarak NO üretimini inhibe etmiştir (57,104,105).

NO sentezi için kullanılan öncül molekül L-arjinin aminoasididir. NO'nun arjininden sentezi NOS enzimi ile iki basamakta gerçekleşir. Tepkimenin ilk basamağında L-arjinin aminoasiti guanidino-nitrojen terminalinden NOS enzimi tarafından hidrosillenir. Bu ara ürün oldukça stabildir. Enzime sıkı bağlı olan ara ürün ikinci aşamada sitrülün ve NO'e çevrilir. NO endotelial hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir (106).

Nitrik oksit sentazın üç farklı izoenzimi bulunmaktadır: Nöronal nitrik oksit sentaz(nNOS): İlk olarak sinir dokusunda bulunmuştur. Yapısal olarak tanımlanabilmiştir ve kalsiyuma bağımlıdır. Endotelial nitrik oksit sentaz(eNOS): İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz(iNOS): İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Bu izoform fizyolojik şartlarda kalsiyuma bağlı değildir. Nedeni ise kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır (107). Son zamanlarda her üç izoenzimin

değişik hücrelerde bulunabildiği ve uyarılabildiği gösterilmiştir. Örneğin; eNOS endotel hücreleri, nöronlar, barsak interstisyel hücrelerinde bulunabilir. eNOS ve nNOS aktivasyonu  $Ca^{+2}$  / kalmodulin bağımlıdır, iNOS aktivasyonu ise transkripsiyonel indüksiyon yolu ile olmaktadır (106).

Her üç enzim de L-arjininden L-sitrülin ve NO oluştururlar. Bu reaksiyon kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat(NADPH), tetrahidrobiopterin (BH4), flavin adenin dinükleotid(FAD) ve flavin mononükleotid (FMN)'e gereksinim duyar. Kan damarlarının media ve adventisya tabakalarında nNOS olduğu gösterilse de vasküler fizyoloji için endojen eNOS ve iNOS çok daha önemlidir.

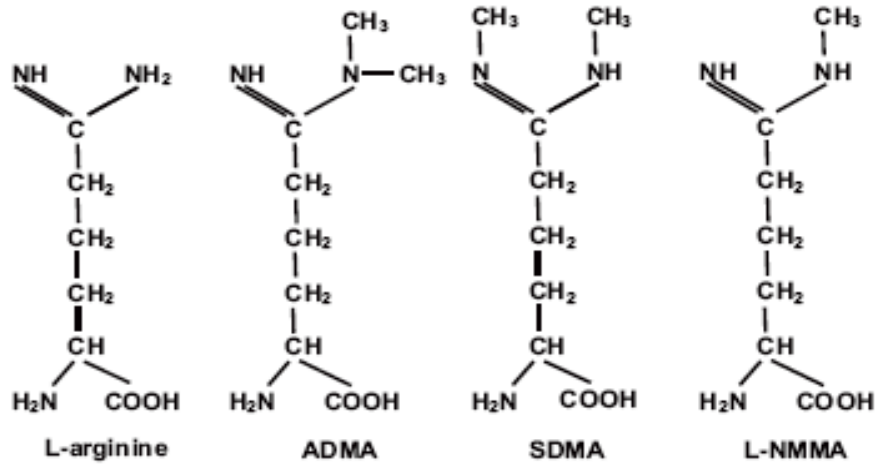
Nitrik oksid, insan fizyolojisi ve fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir ve rol oynadığı olaylardan bazıları şunlardır; trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, vasküler düz kas relaksasyonu ile vasodilatasyon, santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter, endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde antiproliferatif etki, tPA artışı ve fibrinolizis, immünomodülatör, NADPH oksidaz inhibisyonu ile lökosit adezyon inhibisyonu, makrofaj aracılı nonspesifik immün yanıt ve sitotoksik etki (106,107,108).

### **2.3.1: ADMA Sentezi**

Asimetrik dimetilarjinin, metillenmiş proteinlerin degradasyon ürünüdür. Proteinlerdeki arjininleri metilleyen protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimi iki çeşittir; protein arjinin metiltransferaz tip 1 (PRMT-1) ve protein arjinin metiltransferaz tip 2 (PRMT 2). PRMT-1 enzimi ile N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve ADMA oluşur. PRMT-2 enzimi ile L-NMMA ve simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşur (106,109). Protein-arjinin metilasyonu, proteinlerin içindeki arjininin guanidino azotuna 1 veya 2 metil gruplarını aktaran bir posttranslasyonel modifikasyondur (Şekil 2.5). PRMT'ler, protein metilasyonunda metil grubu vericisi olarak homosistein metabolizmasında bir ara ürün olan S-adenozilmetiyonin (SAM)'i kullanırlar.

Arjininin metilasyonunun organizmadaki rolü açık değildir. Fakat bu sürecin transkripsiyonel düzenlemede, DNA tamirinde, protein-protein etkileşiminde, sinyal iletiminde ve reseptörleri duyarsızlaştırmada etkili olduğu gözlenmiştir (110).

Metillenmiş proteinlerin proteolitik katabolizması ile serbest metilarjinin rezidüleri (ADMA, SDMA ve L-NMMA) salınır. ADMA, NOS enziminin üç formunu da kompetitif olarak inhibe eder. L-Arjininin yüksek konsantrasyonları ile bu inhibisyon geriye döndürülebilir. Bu olaya ‘arjinin paradoksu’ denilmektedir. L-NMMA, ADMA kadar güçlü NOS inhibitörüdür. Ancak plazma konsantrasyonu, ADMA konsantrasyonundan çok daha düşüktür. ADMA ile eşit konsantrasyonlarda üretilen SDMA ise NOS’u inhibe etmez (110,111).



**Şekil 2.5.** L-arjinin ve endojen metilarjininlerin yapısı.

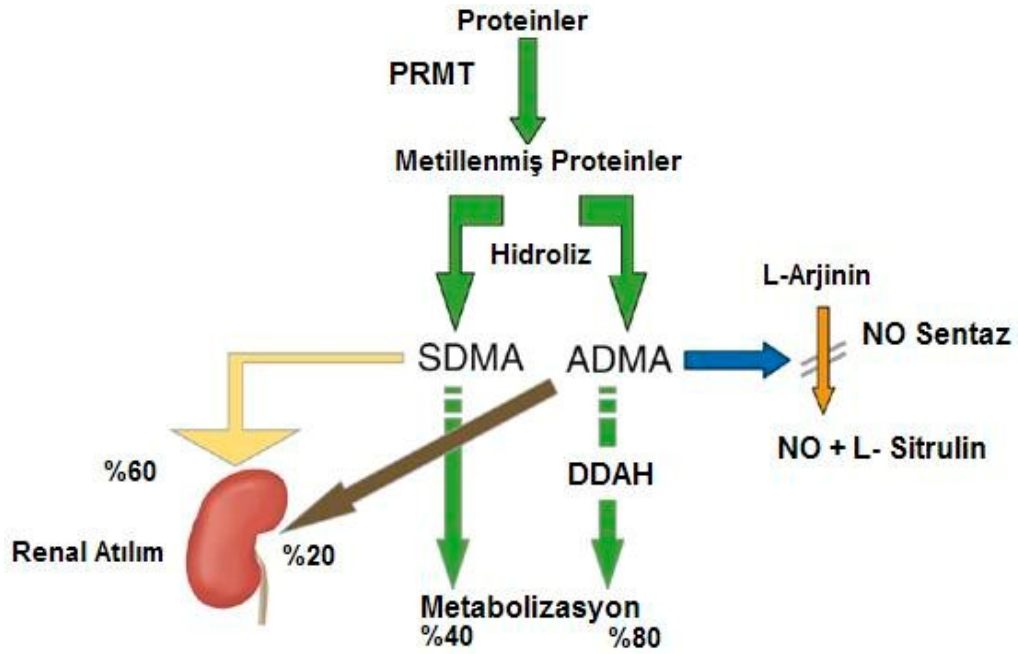
Hücre içinde oluşan ADMA miktarı; proteinlerdeki arjinin metilasyonunun ölçüsüne ve bu proteinlerin turnover hızına bağlı kalır. Bununla birlikte yakın zamanlarda nonspesifik PRMT inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda PRMT aktivitesinin ADMA üretim hızını etkilediği ve PRMT ekspresyon düzeyi ile ADMA üretimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (112).

### 2.3.2: ADMA Metabolizması

Metilarjininler kısmen renal yolla atılır. Bununla birlikte SDMA’nın hemen tamamı renal yolla atılmasına rağmen, ADMA ve L-NMMA çoğunlukla metabolize olur. ADMA, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH)’ın katalizlediği reaksiyonla

L-sitrülin ve dimetilamine metabolize olur. DDAH sitozolik enzimdir ve belirgin kofaktör gereksinimi bilinmemektedir (Şekil 2.6) (113,114).

İnsanlarda DDAH'ın iki izoformu tespit edilmiştir. DDAH-1'i kodlayan gen kromozom 1p22'de lokalize olmuş iken, DDAH-2'yi kodlayan gen kromozom 6p21,3'de lokalizedir. Bu izoformlar farklı doku dağılımları göstermelerine rağmen aktiviteleri benzerdir. DDAH-1 enzimi nNOS'ı eksprese eden dokularda bulunurken, DDAH-2 enzimi eNOS ve iNOS'ı eksprese eden dokularda bulunmaktadır. Her iki izoform da kardiovasküler sistemde identifiye edilmesine rağmen muhtemelen DDAH-2 ekspresyonu çok daha fazladır (115).



Şekil 2.6. ADMA sentezi, etkisi ve metabolizması.

ADMA hücre içinde sentezlenir ve bir hücredeki ADMA seviyesini belirleyen en önemli faktör DDAH'dır. İnsanlara ADMA infüzyonu yapıldığında dimetilamin üretiminin arttığı birçok çalışmayla gösterilmiştir. Bu da DDAH'ın ADMA metabolizmasındaki etkinliğini gösterir. Yapılan çalışmalarda DDAH aktivitesinin inhibisyonu ile dolaşımda ADMA düzeylerinin arttığı, endotele bağlı vazodilatasyonun bozulduğu ve SDMA düzeylerinin değişmediği görülmüştür (116).

Ito ve arkadaşları okside LDL kolesterol veya TNF- $\alpha$  tarafından oksidasyon stresine maruz kalan endotel hücre kültürlerinde DDAH aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir(117). DDAH enziminin farmakolojik inhibisyonu ADMA konsantrasyonunu artırır, NO üretimini azaltır. DDAH aktivitesi oksidatif strese aşırı duyarlıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres DDAH aktivitesini azaltır. DDAH aktivitesi TNF- $\alpha$  veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azalmaktadır. DDAH enziminin inaktivasyonu ADMA eliminasyonunun bozulmasına ve ADMA seviyelerinin artmasına ve NO üretiminin azalmasına sebep olur (118).

Yüksek NO üretimi DDAH enzimini S-nitrozilasyona uğratar ve aktivitesini inhibe eder. Bu önemli bir homeostatik mekanizmadır. NO üretimi fazlalaşınca feedback düzenleme ile daha fazla NO üretimini engeller. DDAH yapısındaki sistein, NO ile oksidasyon ve regülasyona hassastır. DDAH aktivitesi direkt olarak NO'nun aktif bölgesinin S- nitrozilasyonu ile düzenlenir. Bu durum NO ile DDAH, ADMA ve NOS arasında bir feedback düzenlemesi yaratır (112).

ADMA'nın büyük bir bölümü metabolize olurken az bir kısmı da böbrekler yoluyla atılır. SDMA intravenöz olarak enjekte edilirse %60 oranında idrara çıkar, fakat ADMA intravenöz olarak enjekte edildikten sonra %20 oranında idrara çıkar (Şekil 2.6). Bu nedenle renal yetmezlikte SDMA ADMA'ya göre plazmada çok daha yüksek seviyelerde bulunur. Yapılan araştırmalar ADMA'nın DDAH için substrat olduğunu, SDMA'nın olmadığını göstermiştir. ADMA'nın SDMA'ya göre yaygın bir metabolizmasının olduğu gösterilmiştir (119)

### **2.3.3: ADMA Yüksekliği ile İlişkili Klinik Durumlar**

Endotel kaynaklı NO endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik süreç ve inflamasyonun kontrolünde kritik rolleri vardır. NO biyosentezinin bozulması endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler hadiseyle birliktedir. ADMA arjininden NO sentezini kompetitif olarak inhibe eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır (120).

ADMA, SDMA ve L-NMMA olmak üzere üç adet metil arginin Y+ taşıyıcı denilen katyonik aminoasit taşıyıcıları aracılığı ile endotel hücreleri içine girerler. Bu üç

metilarginin birbirleri ile ve arjinin aminoasidi ile hücre içine geçiş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, L-argininin hücre içine transportunu önler. Sonuçta NO sentezi azalır. Y+ taşıyıcı sistem defekti olursa dolaşımdaki ADMA konsantrasyonu yükselir, NO sentezi azalır (109,112).

Endotelial NOS sentezinde veya aktivitesinde azalma, oksijen türevi serbest radikallerin sentezinde artma endotel disfonksiyonuna neden olan faktörlerdir. ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu mekanizması vasküler NO elde edilebilirliğinin azalması ve vasküler süperoksid seviyelerinin artması ile olmaktadır. ADMA katabolizmasından sorumlu olan DDAH enziminin aktif bölümünde sistein aminoasiti olup oksidasyona duyarlıdır ve reaktif oksijen radikalleri ile oksidasyonu sonucu enzim aktivitesi azalmaktadır (121,122).

Yapılan çalışmalarda tip 2 DM ve insülin direnci sendromlu hastalarda NO salınımı ve oluşumu düşük, ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine yapılan çalışmalarda, insülin rezistansı ile ADMA seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki olabileceği gösterilmiş ve glukozun DDAH aktivitesini baskılayabileceği sonucuna varılmıştır. Gestasyonel DM öyküsü olan kadınlarda, sağlıklılara oranla %20 daha yüksek ADMA seviyesi tespit edilmiştir (120,123)

Arjininden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur (124).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, karotid arterlerine balon uygulanan tavşanların rejenere endoteliumunda sağlıklı olanlara göre düşük intraselüler arjinin ve yüksek ADMA seviyeleri bulunmuştur. Bu bulgular rejenere endoteliumda DDAH aktivitesinin düşük olduğunu ve arjinin seviyesinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (125).

Hiperkolesterolemik hayvan modellerinde NOS'un farmakolojik inhibisyonu ateroskleroza köruklemektedir (126). Diğer taraftan endojen NO oluşumunun L-arjinin desteği ile yükseltilmesi trombosit aktivasyonu ile monositlerin endotele tutunmasını inhibe etmekte ve lezyonların ilerleyişini yavaşlatmakta hatta gerilemeyi sağlamaktadır. Bu deneysel bulgular NOS aktivasyonunun ateroskleroza karşı korunmadaki ve NOS

inhibisyonunun hastalığın ilerlemesi yönündeki antagonistik etkilerini ortaya koymuştur (127).

ADMA seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA'nın ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltma kapasitesi vardır. ADMA'nın kardiyak fonksiyonlardaki ve kalp yetmezliğindeki rolü tam aydınlatılamamıştır (112). Plazma konsantrasyonlarını 9 kat arttıracak şekilde ADMA infüzyonu edilmiş domuzlarda kan basıncı %15–20 artmış, kan akımı ise azalmıştır. Artmış ADMA konsantrasyonları endotel disfonksiyonunu gösterir ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede uygun bir gösterge olarak kabul edilmektedir (117).

Homosistein döngüsü arjinin metilasyonunda anahtar rol oynar. SAM metilasyonda metil vericisidir ve ürünü S-adenozil homosisteindir bu da homosisteine çevrilir. Hücre kültürü çalışmalarında ortama aşırı metiyonin vermenin ADMA ve homosistein düzeylerini artırdığı görülmüştür. Bununla birlikte homosistein DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA katabolizmasını azaltabilir. Stühlinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada homosisteinin endotel hücre kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerini yükselttiğini gözlemlemişlerdir (128,129,130).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz ile ADMA vücuttan uzaklaştırılabilir fakat hemodiyaliz sonrası hemen yüksek değerlere geri döner. Hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede, ADMA sorumlu faktörlerden birisi olabilir. Terminal böbrek yetmezliği olan 225 hastada yapılan bir çalışmada, artmış plazma ADMA konsantrasyonunun karotis aterosklerozyula ve sol ventrikül yetmezliği ile ilişkili olduğu, kardiyovasküler ölümlerin geleneksel olan ve olmayan nedenleri arasında yaştan sonra 2. sırayı aldığı gösterilmiştir (119,131).

Alzheimer hastalarında homosistein ve ADMA seviyeleri yüksek, NO seviyeleri ise düşük bulunmaktadır. Endotelial NO sentezinin ADMA ile inhibisyonu sonucu beyindeki inflamatuvar mediatörlerde azalma meydana gelmekte ve indirekt kaspaz aktivasyonu ile apoptoz uyarılmaktadır. Sonuçta serebral kan akımının bozulması sonucunda da Alzheimer hastalığı ortaya çıkmaktadır (132,133).

ADMA seviyelerinin normal gebelikte düşük, preeklampatik gebelerde ise yüksek olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. ADMA yüksek risk altındaki gebelerde erken tanı için risk belirteci olarak kabul görmektedir. ADMA fetüs tarafından üretilmekte, fetal plazma ve idrarda bol miktarda bulunmaktadır. Plasenta bol miktarda DDAH-2 eksprese ettiğinden ADMA'nın plasentadan klirensi düşüktür. Yüksek ADMA seviyesi, endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğundan, gebede komplikasyon gelişeceğinin göstergesi olacaktır (112).

ADMA'nın birikimi; PRMT enzimi ile proteinlerin artmış metilasyonu, şekillenmiş metalarjininlerin artmış proteolizi ve salınımı, bozulmuş renal atılım, DDAH ile bozulmuş metabolizma olmak üzere dört yolla olmaktadır. Tüm ciddi hastalıklarda, şiddetli inflamasyon ve organ yaralanmalarında proteolizis artmıştır. Artmış proteolizis, azalmış eliminasyon ADMA birikimine sebep olur (113).

#### **2.3.4: ADMA ve Metabolik Sendrom**

Metabolik sendromda görülen durumlardan insülin direncinde, dislipidemide ve hipertansiyonda ADMA seviyeleri yükselmiştir. Miyazaki ve arkadaşları ADMA ile metabolik yollar arasında muhtemel bir ilişkiyi ilk belirtenlerdir. Yaptıkları bir çalışmada insülin direnci ile plazma ADMA konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (134).

Lin ve arkadaşları insülin direncinin bir sonucu olan hipergliseminin, ADMA yıkımını katalizleyen DDAH seviyelerini azaltarak ADMA seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (120).

Markus ve arkadaşları insülin direnci ile plazma ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada metabolik sendromla uyumlu olarak plazma ADMA seviyeleri açlık trigliserid seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (123).

Eid ve arkadaşları obez kişilerde BKİ ile plazma ADMA seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. İlginç olarak bu obez kişilerde ki kilo kaybıyla beraber plazma ADMA konsantrasyonları da düşmüştür (135).



Andersson ve arkadaşları subkutan adipoz dokuda, sentetik NOS inhibitörleri aracılığı ile NO salınımının inhibe edilmesiyle lipolizin arttığını gösterdiler. Bu bulgulara dayanarak şu hipotezi ileri sürmüşlerdir; ADMA lipolizi artırır, bu da yağ asidi ve insülin direncinin artmasına neden olur (136).

Onat ve arkadaşlarının Türk populasyonunda yaptığı bir çalışmada kadınlarda serum ADMA düzeylerinin yüksekliği ile metabolik sendrom olma olasılığı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu göstermişlerdir. Fakat erkeklerde böyle bir ilişki bulunamamıştır (137).

Artmış serum ADMA konsantrasyonları endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri azalmış insülin duyarlılığı ve artmış serum ADMA konsantrasyonuyla ilişkili bulunmuştur. Fakat bunların metabolik sendromla olan ilişkisi tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromun çeşitli metabolik anormalliklerine yönelik önlemlerin alınması, insülin sensitize edici tedavilerin uygulanması ADMA seviyelerini azaltmıştır (138,139).

### 3. MATERYAL VE METODLAR

#### 3.1. Materyal

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 23 Aralık 2008/3 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yürütülen 2008-2009 yılı ESKAP (Eskişehir Sağlıklı Kalpler) Projesiyle tesbit edilen yaşları 25 ile 69 arasında değişen, 34 kadın ve 12 erkekten oluşan toplam 46 metabolik sendrom tanılı hasta üzerinde yapıldı.

ESKAP projesi, sağlıklı kalp yaşam öğretisinin halka kazandırılmasını amaç edinen bir toplum tabanlı koruma programı örneğidir. Çalışmanın birinci aşamasında, Eskişehir ili'nin iki yarı kırsal bölgesinde kardiyovasküler risk faktörleri taraması yapıldı. Seçilen bölgelerdeki bireylerin sosyodemografik özelliklerini, özgeçmişlerini, kardiyovasküler risk faktörlerini sorgulayan bir anket uygulandıktan sonra bireylerin kan basıncı değerleri, ağırlık, boy, bel çevresi ölçüleri belirlendi. Hastaların bel çevreleri umbilikus seviyesinden ölçüldü. Kan basıncı sağ koldan 10 dakikalık dinlenme sonrası civalı manometre ile ölçüldü. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alındı.

Hastalara metabolik sendrom tanısı NCEP-ATP III kriterlerine göre konuldu.

Bel çevresi kadında  $>88$  cm

erkeklerde  $>102$  cm

Kan basıncı  $\geq 130/85$  mm/Hg ,

Açlık kan şekeri  $\geq 110$  mg/dl

Trigliserid  $\geq 150$  mg/dl

HDL kadında  $<50$ mg/dl

erkeklerde  $<40$  mg/dl

kriterlerinin en az üçüne sahip kişiler metabolik sendromlu kabul edilip çalışmaya dahil edildi. MS komponentleri dışında herhangi bir hastalık öyküsü olan, herhangi bir nedenle ilaç kullanan ve sigara içen kişiler çalışma dışı tutuldu. Yine bilinen hastalık ve ilaç öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden hasta grubuyla benzer yaşta, 15 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 30 birey kontrol grubu olarak alındı.

Kan örnekleri periferik venden herhangi bir koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüpe alındı. Tam kan örnekleri alındıktan sonraki 30 dakika içinde oda ısısında 3000 g'de 5 dakika

santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serumdan total kolesterol (TK), trigliserid, HDL-K, LDL-K ve glukoz düzeyleri örnek alındığı gün Roche/Hitachi Modular otoanalizörde enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçülerek değerlendirildi. Ayrıca daha sonra çalışılacak parametreler ( adiponektin ve ADMA ) için yeterli miktarda serum ayrılarak  $-80^{\circ}$  C'de saklandı. Serum adiponektin, ADMA düzeyleri tüm hasta ve kontrol gruplarının serumları toplandıktan sonra çalışıldı.

### 3.2. Metodlar:

#### 3.2.1. Adiponektin Ölçümü:

Serum adiponektin konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü, kompetitif ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, BioVendor USA Human Adiponektin (BioVendor GmbH Germany) ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü.

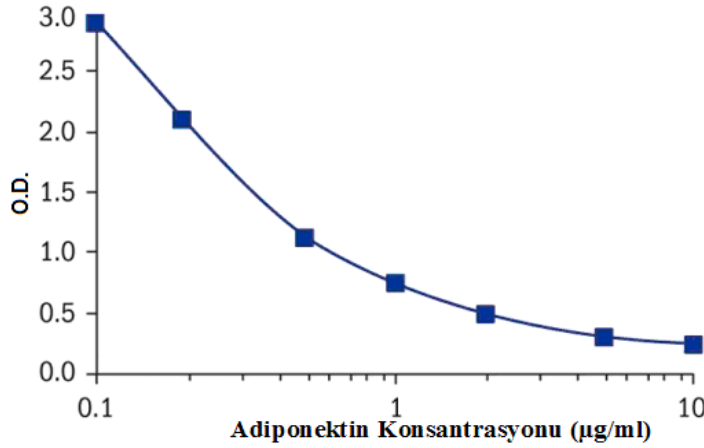
İnsan adiponektinine karşı geliştirilmiş spesifik monoklonal antikörlerin kullanıldığı bu yöntemde, rekombinant insan adiponektini içeren 7 adet standart (10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ) kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Standart ve serum örnekleri için aynı koşullar altında ve eş zamanlı olarak aşağıdaki çalışma prosedürü uygulanarak sonuçlar elde edilmiştir.

- Serum örneklerinin 1/30 oranında dilüe edilmesi
- Standartların 1/3 oranında dilüe edilmesi
- 50  $\mu\text{L}$  standart ve serum örneklerinin tespit edilen rekombinant insan adiponektin antijeni ile kaplı kuyucuklara pipetlenmesi.
- Her bir kuyucuğa adiponektine karşı geliştirilmiş enzim (Horse radish Peroksidaz) işaretli monoklonal antikor içeren konjugattan 50  $\mu\text{L}$  pipetlenmesi ve immün kompleks oluşması amacıyla oda ısısında horizontal orbital karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübasyon. Böylece, kuyucuk yüzeyindeki adiponektin antijeni ile serumda bulunan adiponektinler antikor ile kompleks oluşturmak için yarışır.
- Yıkama solüsyonu ile kuyucukların 3 kez yıkanması ve bu yolla bağlanmayan moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılması.
- Hidrojen peroksit ve kromojen özellikle tetramethylbenzidine içeren substrat solüsyonundan kuyucuklara 200 $\mu\text{L}$  pipetlenmesi ve enzim-substrat reaksiyonunun gerçekleşmesi için 10-15 dakika inkübasyon.
- Enzim-substrat reaksiyonunun durdurulması için 0.5 M sülfirik asit içeren stop solüsyonundan 50  $\mu\text{L}$  pipetlenmesi.

- Oluşan renk reaksiyonunun optik dansitesinin, mikropate okuyucu spektrofotometresinde 450 nm dalga boyunda okunması.

### Sonuçların Hesaplanması:

Sonuçların hesaplanması için kullanılan kalibrasyon grafiği aşağıdadır. Sonuçlar dilüsyon faktörü (10) ile çarpılarak hesaplanmıştır.



**Şekil 3.1:** Adiponektin ölçümü kalibrasyon grafiği

### Kullanılan Adiponektin Kitinin Analitik Performansı:

BioVendor adiponektin ELISA kitinin üretici tarafından tespit edilmiş analitik sensitivitesi  $0,07 \mu\text{g/ml}$ 'dir. Örneklerin 30 kez dilüsyonu ile çalışılmış olup  $1/8$  dilüsyon için belirlenmiş linearitesi %101'dir. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak CV (Coefficient of Variation) değeri  $21.17 \mu\text{g/ml}$ 'lik örnek için tekrarlanan 8 ölçümde % 6.4'dür.

### 3.2.2. ADMA Ölçümü:

Serum ADMA konsantrasyonlarının kantitatif ölçümü, kompetitif ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, İmmundiagnostik Human ADMA (İmmundiagnostik AG, Bensheim, Germany) ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü.

İnsan ADMA'ya karşı geliştirilmiş spesifik poliklonal antikorların kullanıldığı bu yöntemde, rekombinant insan ADMA'sı içeren 6 adet standart (0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2  $\mu\text{mol/L}$ )

kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Standart ve serum örnekleri için aynı koşullar altında ve eş zamanlı olarak aşağıdaki çalışma prosedürü uygulanarak sonuçlar elde edilmiştir.

- Kuyucukların içi ADMA antijeni ile kaplıdır. Bütün kuyucuklar tampon özelliğindeki yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkanır. Böylece kuyucuk içinin nemlenmesi sağlanır.

- 60 µL standart (1/3 dilüe), 60 µL kontrol (1/3dilüe) ve 20 µL serum örneklerinin tespit edilen kuyucuklara pipetlenmesi.

- Sadece örnek kuyucuklarına 40 µL reaksiyon buffer pipetlenmesi

- ADMA'nın poliklonal ADMA antikoruna bağlanmasını sağlamak için bütün kuyucuklara 10 µL acylasyon ayırıcı pipetlenmesi ve horizontal orbital karıştırıcı üzerinde 30 dakika inkübasyon.

- Bütün kuyucuklara 80 µL dilüsyon buffer pipetlenmesi ve horizontal orbital karıştırıcı üzerinde 5 dakika inkübasyon

- Bütün kuyucuklara 50 µL poliklonal ADMA antikoruna pipetlenmesi ve horizontal orbital karıştırıcı üzerinde 5 saat inkübasyon. Böylece kuyucuk yüzeyindeki antijenler ile serumda bulunan ADMA'lar antikor ile kompleks oluşturmak için yarışır.

- Yıkama solüsyonu ile kuyucukların 5 kez yıkanması ve bu yolla bağlanmayan moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılması.

- Her bir kuyucuğa enzim (Horse radish Peroksidaz) işaretli monoklonal antikor içeren konjugattan 200 µL pipetlenmesi ve 1 saat inkübasyon. Böylece enzim işaretli monoklonal antikorlar poliklonal ADMA antikorlarına bağlanarak tespit ederler.

- Yıkama solüsyonu ile kuyucukların 5 kez yıkanması ve bu yolla bağlanmayan moleküllerin ortamdaki uzaklaştırılması.

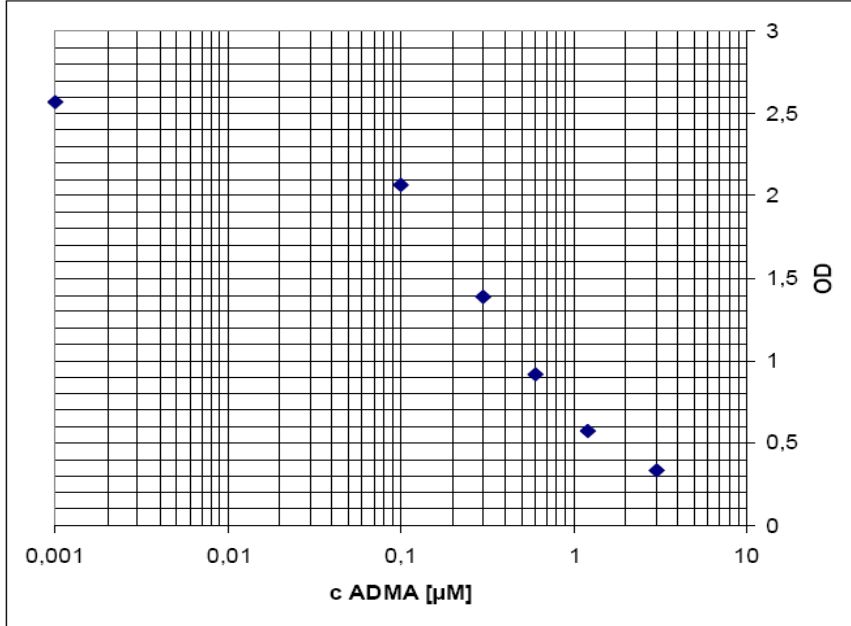
- Bütün kuyucuklara tetramethyl benzidine içeren substrat solüsyonundan 200µL pipetlenmesi ve enzim-substrat reaksiyonunun gerçekleşmesi için 8-16 dakika karanlıkta inkübasyon.

- Enzim-substrat reaksiyonunun durdurulması için 2N sülfürik asit içeren stop solüsyonundan 100 µL pipetlenmesi.

- Oluşan renk reaksiyonunun optik dansitesinin, mikroplate okuyucu spektrofotometresinde 450 nm dalga boyunda okunması.

### Sonuçların Hesaplanması:

Sonuçların hesaplanması için kullanılan kalibrasyon grafiği şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2: ADMA ölçümü kalibrasyon grafiği

### Kullanılan ADMA Kitinin Analitik Performansı:

İmmundiagnostik ADMA ELISA kitinin üretici tarafından tespit edilmiş analitik sensitivitesi 0.05 µmol/L’dir. Kitin belirlenmiş ortalama linearitesi %97’dir. Kitin ölçüm içi kesinlik göstergesi olarak CV (Coefficient of Variation) değeri 0.43 µmol/L’lik örnek için tekrarlanan 6 ölçümde % 9.3’dür.

### 3.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren sonuçlar ortalama± standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin sonuçları ortanca (medyan) şeklinde verildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. P < 0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma 46 metabolik sendrom tanılı hasta ve kontrol grubunu oluşturan 30 gönüllü sağlıklı birey ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun demografik bulguları ve rutin biyokimyasal parametreleri tablo 4.1 ve tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Grupların demografik bulguları

Parametreler	Kontrol	Hasta	P
Cinsiyet K/E	15 /15	34 /12	
Yaş*	54,5 (50 – 60,25)	54 (47,75 – 63,5)	P > 0,05
SKB (mmHg)*	120 (120 – 130)	135 (120 – 160)	P < 0,001
DKB (mmHg)*	80 (77,5 – 86,2)	90 (80 – 100)	P < 0,01
Bel çevresi(cm)**	87,16 ± 7,3	100,7 ± 8,3	P < 0,001
BKİ (kg/m2)*	27,5 (25,7 – 29,72)	34,32 (31 – 36,8)	P < 0,001

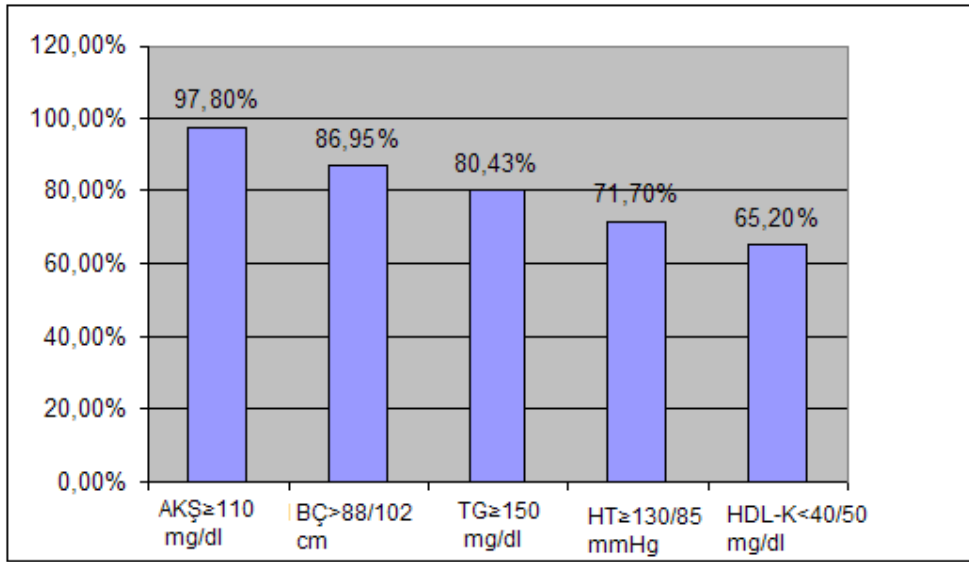
\*, Mann Whitney U testi uygulanan veriler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir. \*\*, T testi uygulanan veriler ortalama± SD olarak verilmiştir. SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı.

**Tablo 4.2.** Grupların rutin laboratuvar parametreleri

Parametreler	Kontrol	Hasta	P
AKŞ (mg/dl)*	86,5 (81,7 – 93)	141,5 (120 – 203,2)	P < 0,001
Trigliserid(mg/dl)*	107 (87,5 – 152)	197 (158 – 260,5)	P < 0,001
HDL-K (mg/dl)**	55,5 ± 11,98	44,8 ± 11,33	P < 0,001
LDL-K (mg/dl)*	141 (112 – 155)	134,5 (108,5 – 152)	P > 0,05
TK (mg/dl)*	211,5 (182,5 – 228)	205,5 (176 – 241,2)	P > 0,05

\*, Mann Whitney U testi uygulanan veriler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir. \*\*, T testi uygulanan veriler ortalama± SD olarak verilmiştir. TK: total kolesterol.

Metabolik sendrom hasta grubunda bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, trigliserid seviyeleri, AKŞ düzeyleri, BKİ'leri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HDL-K düzeyleri metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. MS NCEP ATP-III kriterleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (tablo 4.1 ve tablo 4.2).



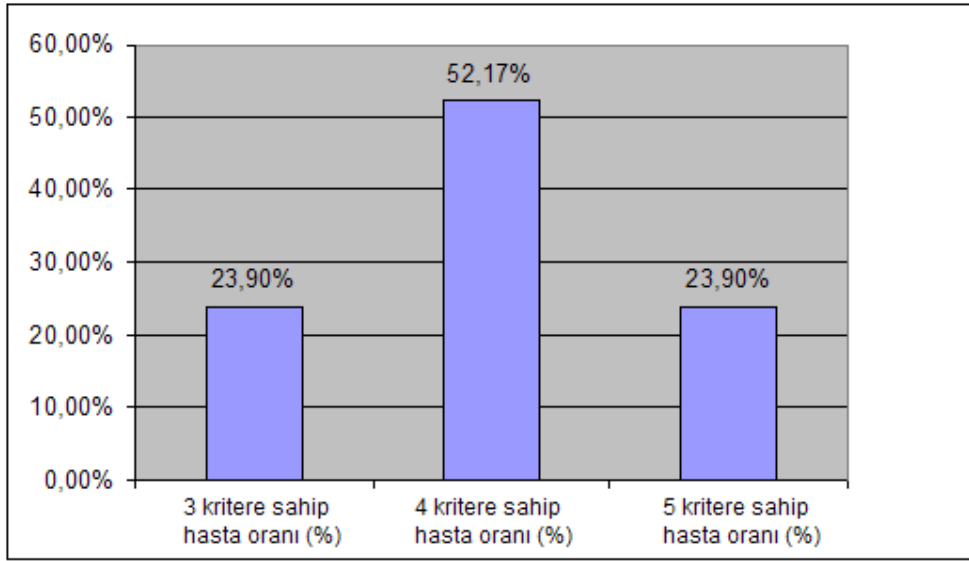
**Şekil 4.1.** Hasta grubunda kriterlerin dağılım yüzdeleri.

Hasta grubunda NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinin en sık görüleni AKŞ yüksekliği ve en az sıklıkta görüleni HDL-K düşüklüğü idi (şekil 4.1).

Kriter dağılımında yoğunluk en fazla dört kriter taşıyan hasta popülasyonunda izlendi (%52,17), üç kriter ve beş kriter taşıyan hasta popülasyonu eşit orandaydı (%23,9) (şekil 4.2).

Demografik ve biyokimyasal parametreler kontrol grubunda kendi içinde erkek ve kadın olarak karşılaştırıldığında yaş, BÇ, SKB, DKB, AKŞ, HDL-K, LDL-K ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, fakat TG düzeyi erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kadınlardan yüksekti (tablo 4.3).





Şekil 4.2. Hasta grubunda kriterlerin kümelenmesi

Tablo 4.3. Kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Kadın (n:15)	Erkek (n:15)	P
Yaş*	56 ± 7	56 ± 9	P > 0,05
BÇ (cm)*	86,2 ± 8,8	88,2 ± 5,7	P > 0,05
SKB(mmHg)**	120 (120-130)	120 (120-130)	P > 0,05
DKB(mmHg)**	80 (80-90)	80 (70-85)	P > 0,05
AKŞ (mg/dl)*	88 ± 7,6	86,3 ± 9,1	P > 0,05
TG (mg/dl)**	93 (80-113)	118 (102-208)	<b>P &lt; 0,05</b>
TK (mg/dl)*	213,9 ± 33,7	198,9 ± 30,8	P > 0,05
HDL-K (mg/dl)*	54,1 ± 11	56,8 ± 13	P > 0,05
LDL-K (mg/dl)*	139,9 ± 28,1	136,3 ± 33,8	P > 0,05
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )*	26,6 ± 2,2	28,4 ± 2,6	P > 0,05

(\* student – t, \*\* mann withney-u)

Hasta grubunda demografik ve biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; erkekler ve kadınlar arasında yaş, BÇ, SKB, DKB, AKŞ, TG ve BKİ değerlerinde istatistiksel olarak fark yoktu; fakat kadınlarda HDL-K düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde erkeklerden yüksekti (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı.

	<b>Kadın (n:34)</b>	<b>Erkek (n:12)</b>	<b>P</b>
Yaş**	55 (47-63)	54 (51-66)	P > 0,05
BÇ (cm)*	100,9 ± 8,6	105,5±9,7	P > 0,05
SKB(mmHg)*	136,6 ± 22,7	144 ± 30,8	P > 0,05
DKB(mmHg)**	90 (80-100)	95 (72,5-100)	P > 0,05
AKŞ (mg/dl)**	147 (120-211,5)	139 (129,2-148,5)	P > 0,05
TG (mg/dl)**	191 (149,5-247,5)	211 (166-297)	P > 0,05
TK (mg/dl)**	208 (179,5-242,2)	192 (157-238)	P > 0,05
HDL-K(mg/dl)*	46,5 ± 11,7	39,3 ± 8,3	<b>P &lt; 0,05</b>
LDL-K(mg/dl)**	120 (108,5-149,5)	150,5 (115-170,7)	P > 0,05
BKİ (kg/m2)**	33,9 (30,7-37,2)	34,5 (29,7-36)	P > 0,05

(\* student – t, \*\* mann withney-u)

#### 4.1. Çalışma Gruplarının Serum Adiponektin Düzeyleri

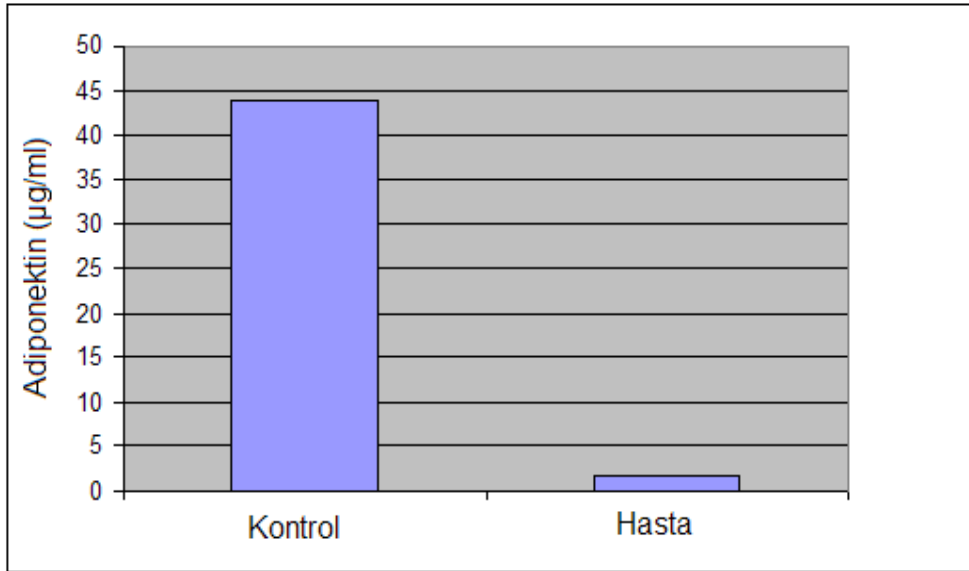
Kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri, hasta grubunun serum adiponektin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (P < 0,001) (tablo 4.5), (şekil 4.3).

**Tablo 4.5.** Çalışma gruplarının adiponektin düzeyleri

	<b>Grup</b>	<b>Ortanca</b>	<b>%25</b>	<b>%75</b>	<b>P</b>
<b>Adiponektin (µg/ml)</b>	H (n:46)	1,67	1,18	2,35	<b>P &lt; 0,001</b>
	K (n:30)	43,75	35,32	58,12	

(H: hasta grubu, K: kontrol grubu)

Hasta grubunda NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinin 3, 4 ve 5'ni taşıyan hasta populasyonlarının serum adiponektin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol grubunun serum adiponektin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildi; her iki cinsiyetin serum adiponektin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 4.7), (tablo 4.8).



Şekil 4.3. Grupların adiponektin düzeylerinin grafikte gösterimi

#### 4.2. Çalışma Gruplarının Serum ADMA Düzeyleri

Hasta grubunun serum ADMA düzeyleri, kontrol grubunun serum ADMA düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $P < 0,001$ ) (tablo 4.6) (şekil 4.4).

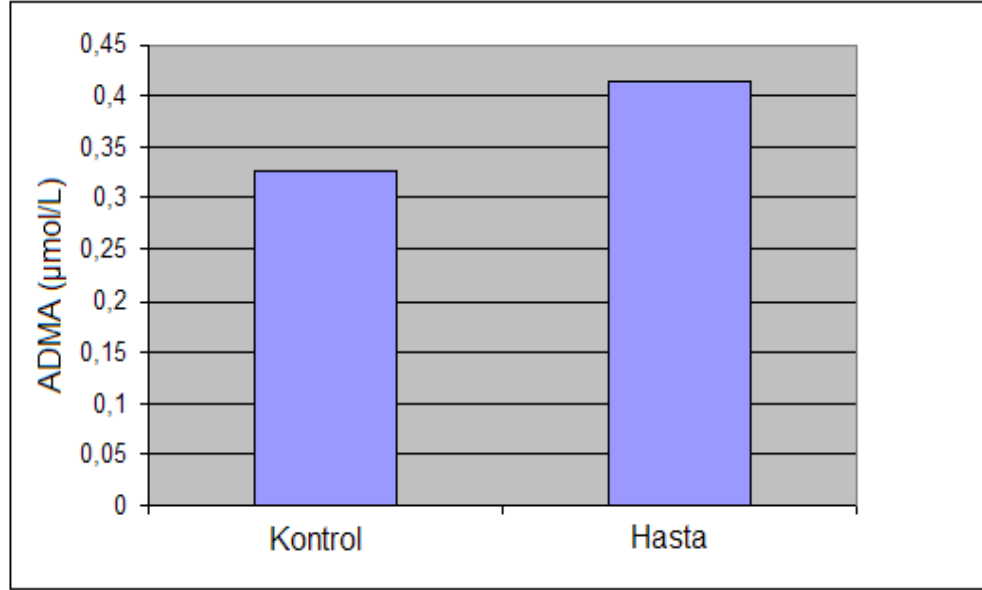
Tablo 4.6. Çalışma gruplarının serum ADMA düzeyleri

ADMA (µmol/L)	Grup	Ortalama	P
	H (n:46)	0,414 ± 0,109	<b>P &lt; 0,001</b>
	K (n:30)	0,326 ± 0,139	

(H: hasta grubu, K: kontrol grubu)

Hasta grubunda NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinin 3, 4 ve 5'ni taşıyan hasta populasyonlarının serum ADMA düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol ve hasta grubunun serum ADMA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildi. Kontrol grubunda erkeklerin serum ADMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kadınların serum ADMA düzeyinden yüksekti (tablo 4.8). Hasta grubunda her iki cinsiyetin serum ADMA düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 4.7)



Şekil 4.4. Grupların ADMA düzeylerinin grafikte gösterimi.

Tablo 4.7. Hasta grubunun serum adiponektin ve ADMA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Kadın (n:34)	Erkek (n:12)	P
Adiponektin (µg/ml)**	1,67 (1,2-2,3)	1,85 (1,3-2,5)	P > 0,05
ADMA (µmol/L)*	0,39 ± 0,11	0,45 ± 0,1	P > 0,05

(\* student – t, \*\* mann withney-u)

Yapılan Spearman korelasyon testinde serum adiponektin ile yaş, NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri, LDL-K ve BKİ arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Serum ADMA düzeyleri ile yaş, NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri, LDL-K ve BKİ arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Hasta grubunun serum adiponektin ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tesbit edildi ( $r = -0,29$ ), ( $P < 0,05$ ).

Tablo 4.8. Kontrol grubunun serum adiponektin ve ADMA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı.

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>P</b>
<b>Adiponektin (µg/ml)**</b>	39,9 (31,9-54,1)	44,4 (35,7-71,6)	P > 0,05
<b>ADMA (µmol/L)*</b>	0,27 ± 0,12	0,37 ± 0,1	P < 0,05

(\* student – t, \*\* mann withney-u)

HDL-K düzeyleri ile MS kriterlerinin sayısı arasında negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,43$ ), ( $P < 0.05$ ). Metabolik sendrom kriter sayısı ile SKB arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0.29$ ), ( $P<0.05$ ). Metabolik sendrom kriter sayısı ile DKB arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0.35$ ), ( $P < 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip II DM, obezite, abdominal yağ birikimi, dislipidemi ve HT gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenildiği metabolik bir bozukluktur. Sendromun yukarıda sayılan komponentlerinin herbirisi ateroskleroz için birer risk faktörüdür. Dolayısıyla MS koroner kalp hastalığı gelişimi için önemli bir risk grubunu teşkil eder. Son 20 yılda obezite prevalansındaki global artış ile ilişkili olarak MS'lu kişi sayısında ciddi artış gözlenmiş ve bu sendrom dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (140).

İnsülin direnci bu sendromun çoğu komponentinin temelindeki mekanizmadır ve vücutta aşırı yağ birikimi ile birlikte. MS'da daha önemli bir yere sahip olan, kardiyovasküler hastalık ve insülin direnci için risk teşkil eden viseral obezitedir. Viseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun da en iyi göstergesi bel/kalça oranı ile bel çevresi ölçümüdür.

Viseral adipoz doku insülinin etkilerinde, glukoz ve lipid metabolizmasında rol alan çeşitli hormonları salgılayan endokrin bir organ gibi fonksiyon görmektedir. Viseral adipoz doku rezistin, leptin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımına yol açarak ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin salımını azaltarak, insülinin etkilerinin azalmasına neden olur (102).

Adipositokinler olarak adlandırılan, adiposit kökenli, biyolojik olarak aktif bir çok molekül tespit edilmiştir. Bunlardan biri olan adiponektin sadece adipoz doku tarafından sekrete edilir ve insan plazmasında bolca bulunur. Adiponektin insülin duyarlılaştırıcı etkisi ile glukoz metabolizmasında rol oynar. Aynı zamanda antienflamatuvar ve antiaterojenik özelliklere sahiptir. Sağlıklı bireylerde adiponektin vasküler değişimlerin oluşumunun önlenmesinde, glukoz ve lipid metabolizmasındaki bozuklukların ortaya çıkmasının engellenmesinde önemli rol oynar.

Viseral obezitenin indüklediği TNF- $\alpha$ , PAI-1, rezistin, leptin ve IL-6 artışı ve adiponektin düzeylerinde azalma, vasküler değişimler, insülin rezistansı gibi MS'un karakteristik özellikleri olan metabolik bozuklukların temelini oluşturuyor olabilir. Dolayısıyla adiponektin hem MS oluşumunda, hem de onun kardiyovasküler sonuçları arasında potansiyel bir bağ olarak fonksiyon görüyor olabilir (141,142).

Plazma adiponektin düzeylerinin obes bireylerde, tip II DM'lu hastalarda, insülin rezistansı olan kişilerde ve koroner arter hastalarında azaldığı gösterilmiştir (89,91,143). Tip II diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı da varsa, adiponektin seviyeleri tip II diyabetik olup koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha da düşük saptanmaktadır (91). Japonya'da

yapılan vaka kontrol çalışmasında hipoadiponektinemi diğer konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak belirgin şekilde koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (100). Koroner arter hastalarında adiponektin düzeylerinin CRP düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (144).

Metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda adiponektin düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin olarak azaldığı ve bu hastalarda adiponektin düzeylerinin serum insülin, glikoz, trigliserid, hCRP, vücut yağ ölçümü, BKİ ve bel çevresi ile negatif, HDL-K düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yine bu hastalarda MS parametre sayısı arttıkça adiponektin düzeylerindeki azalmanın daha belirgin olduğu, kadınlarda adiponektin düzeylerinin hem MS'lu hastalarda, hem de kontrol grubunda erkeklere göre, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (145). MS ve adiponektin seviyelerinin incelendiği çalışmaların bazıları MS tanı kriteri olarak NCEP ATP III kriterlerini, bazıları da IDF kriterlerini esas almıştır. Her iki kriter kullanılarak alınan sonuçlar benzerdir.

Biz ise bu çalışmada NCEP ATP III kriterlerine göre belirlenmiş MS hastalarında serum adiponektin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık ve adiponektin düzeylerinin cinsiyet, MS tanı kriterlerinden her biri ile ve MS tanı kriter sayısı ile olan ilişkisine baktık. Diğer bütün çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da MS'lu hastalarda adiponektin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük tespit ettik. Bu bulgumuz literatürle tamamen uyumludur. MS içerdiği parametreler ve altta yatan insülin rezistansı nedeniyle azalmış adiponektin düzeylerine neden olur ve bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk söz konusudur. Literatürde MS'lu kişilerde adiponektin düzeylerinin araştırıldığı birçok çalışmada adiponektin düzeylerinin MS'lu hastalarda belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (102,145).

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri, hem kontrol grubunda, hem de MS hasta grubunda erkeklerde bir miktar daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgumuz Santeniemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve diğer bazı çalışmaların bulguları ile uyuşmamaktadır. Onlar kadınlarda adiponektin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir (145). Bizim çalışmamızda her iki cinsiyet arasında adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmaması, hem kontrol hem de hasta grubunda birey sayısının az olması ve MS'lu hasta grubunda kadın birey sayısının erkek birey sayısından belirgin olarak daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile BKİ, serum trigliserid düzeyleri ve açlık plazma glukozu değerleri arasında zayıf negatif korelasyon varken bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Adiponektin düzeyleri ile HDL-K düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon varken, bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgumuz diğer çalışmaların bulguları ile uyuşmamaktadır. Bir çok çalışmada adiponektin düzeyleri ile trigliserid, BKİ, glukoz arasında negatif, HDL-K ile de güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda bu parametreler ile zayıf korelasyon olup, bunun istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması, çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığından, hasta grubunun HDL-K ve trigliserid düzeylerindeki ılımlı değişikliklerden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile diyastolik kan basıncı ve sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon tespit ettik, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ouchi ve arkadaşları adiponektinin hipertansiyon ile ilişkisini gösterilmiş ve hipertansif hastalarda normotansiflere göre daha düşük adiponektin düzeyleri bulunmuştur (146). Ancak yapılan tüm çalışmalar bu bulguyu destekler nitelikte değildir. Mallamaci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, erkek hipertansif hastalarda adiponektin düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek bulmuşken, kadın hipertansiflerin adiponektin düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmamışlardır (147). Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulamamızın nedeni, hasta sayımızın azlığı, hastalarımızın sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki hafif ılımlı yükseklik olabilir. Daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip hastalar çalışmamıza alınsaydı veya kan basıncı değerleri yüksek hasta sayısı daha fazla olsaydı, bulgularımız daha farklı olabilirdi.

Metabolik sendromda adiponektin düzeylerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda, MS tanı kriter sayısı arttıkça adiponektin seviyelerindeki düşmenin daha da belirginleştiği bildirilmiştir (145). Bizim çalışmamızda ise adiponektin düzeyleri ile MS tanı kriter sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilemedi. Bu da gerek hasta sayımızın azlığından, gerekse de MS tanı kriterlerinden 3 kriteri pozitif olan ve 5 kriteri pozitif olan hasta sayısının 4 kriteri pozitif olan hasta sayısından belirgin olarak daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Metabolik sendromda adiponektin seviyelerinin düşük olmasının bir diğer önemli nedeni de insülin rezistansıdır. Yapılan birçok çalışmada insülin rezistansı ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (146, 147).

Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi, MS'lu hastalarda adiponektin düzeylerinin düşük bulunması, adiponektin düşüklüğünün kardiyovasküler olayların gelişimi



açısından bir risk faktörü olabileceğinden dolayı, bu hastaların kardiyovasküler olaylara yatkın olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza alınan hastaların herhangi bir kardiyovasküler hastalık hikayeleri yoktu. Bu nedenle henüz klinik olarak belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan metabolik sendromlu hastalarda, erken dönemde adiponektin düzeylerinin düşük tespit edilmesi, bu hastaların ileride kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahip oldukları anlamına gelmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda erken dönemde risk modifikasyonu uygulanması önemli görünmektedir.

Nitrit oksid sentazın endojen bir inhibitörü olan ADMA, NO'nin sentezinde substrat olan L-arjinin ile yarışır ve böylece endotel hücrelerinden vazodilatatör ve antiaterojenik özelliklere sahip olan NO sentezini bloke eder. Endotel fonksiyonlarının korunmasında önemli bir molekül olan NO sentezinin böylece bloke edilmesi, endotel fonksiyonlarını bozarak vasküler olayların gelişimine neden olur. Endotelyal L-Arjinin/NO yolağında bozukluk çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin damar duvarında yaptığı kötü etkilerin temelindeki mekanizmadır. Bu risk faktörlerinden bazıları hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içimi, tip II DM, homosistein ve vasküler enflamasyondur.

Hiperkolesterolemi, insülin rezistansı, tip II DM, HT, kronik renal yetmezlik, koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom gibi durumlarda ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (148,123,149,150,151,152,134,153). İnsanlarda ADMA'nın intravenöz olarak uygulanması sistemik ve pulmoner vasküler rezistansı arttırır, vasküler kompliyansı azaltır, sodyum retansiyonuna neden olur ve kardiyak outputu azaltır(154). Daha da ötesi plazma ADMA seviyelerinin karotid arterlerde anormal duvar kalınlaşması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (134). Damar yapısındaki ve fonksiyonundaki bu anormal değişikliklerin ters kardiyovasküler olaylara yol açtığı düşünülmektedir. Bu da seçilmiş hasta populasyonlarında plazma ADMA seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile desteklenmiştir (152,155). Bütün bu bilgilerin ışığında NO üretimini baskılayarak endotel disfonksiyonuna neden olan ADMA'nın major bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Asimetrik dimetilargininin metabolik yollarla ilişkisine ilk Miyazaki ve arkadaşları dikkat çekmişlerdir. Yaptıkları çalışmada insülin rezistansı ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiye bakmışlar ve en kötü insülin rezistansına sahip kişilerin, en yüksek plazma ADMA seviyelerine sahip olduğunu göstermişlerdir (134). Ardından Lin ve arkadaşları ratlarda insülin rezistansının bir sonucu olarak artan glukoz seviyelerinin DDAH aktivitesini azaltarak plazma ADMA seviyelerini arttırdığını bildirmişlerdir (120). Daha sonra Eid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insanlarda BKİ ile ADMA seviyeleri arasında pozitif bir

korelasyon olduğunu ve kilo verme ile plazma ADMA seviyelerinde azalmaya dikkat çekmişlerdir (135). Daha sonra yapılan çalışmalarda metformin ve roziglitazon tedavisi sonrası düzelen insülin rezistansı ile birlikte plazma ADMA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (156,123).

Metabolik sendrom; bünyesinde barındırdığı bozukluklar ve temelinde yatan insülin rezistansı nedeniyle endotel disfonksiyonuna yol açar ve bunun sonucunda da artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Dolayısıyla MS'lu hastalarda plazma ADMA seviyelerinin artması beklenir. Ancak literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısı ve dolayısıyla bilgi azdır.

CARDİAC çalışmasında koroner arter hastalığı olan ve koroner arter hastalığı olmayan ancak risk faktörlerine sahip olan hastalar incelenmiş, geleneksel risk faktörleri arttıkça (trigliserid, BKI) plazma ADMA seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada direkt metabolik sendromlu hastalar alınmamıştır (157). Başka bir çalışmada ADMA seviyelerinin MS parametreleri ile ilişkisi gösterilememiştir ve ADMA'nın MS ile ilişkili geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (138).

Yamamoto ve arkadaşları MS'ü olan Tip II DM'li hastalarda plazma ADMA seviyelerinin arttığını ve bu artışın en önemli bağımsız belirteçlerinin HDL-K ve renal fonksiyonlar olduğunu göstermişlerdir (158).

Stühlinger ve arkadaşları insülin direnci ve MS'lu hastalarda ADMA seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (123).

Onat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, plazma ADMA seviyelerinin kadınlarda yaş, sigara ve SKB ayarlandıktan sonra MS ile pozitif bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Erkeklerde ise plazma ADMA seviyeleri ile MS, HT ve koroner arter hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (137).

Wang ve arkadaşları diyabeti olmayan MS'lu hastalarda plazma ADMA seviyelerinin arttığını bildirmişler ve 8 haftalık roziglitazon tedavisi sonrası plazma ADMA, endotelin-1 ve CRP düzeylerinde azalma, adiponektin düzeylerinde artma, ADMA düzeylerinde azalma sonucu endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme tespit etmişlerdir (159).

Garcia ve arkadaşları Kafkas popülasyonunda MS'lu kişilerde enflamasyon belirteçlerinin arttığını, buna karşılık plazma ADMA seviyelerinin artmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada plazma ADMA konsantrasyonları ile insülin rezistansı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bu bulgu o popülasyona özgü olabilir (160).

Gomes ve arkadaşları MS'lu hastalarda plazma ADMA seviyelerinin arttığını ve 3 aylık egzersiz sonrası belirgin azaldığını tespit etmişlerdir (161).

Bu bilgilerin ışığında MS'lu hastalarda hem insülin rezistansı, hem de sendromun komponentleri nedeniyle plazma ADMA seviyelerinin arttığı, bunun sonucunda endotel disfonksiyonunun geliştiği ve bunun da artmış kardiyovasküler riske yol açtığı söylenebilir.

Biz çalışmamızda MS'lu hastalarda serum ADMA seviyelerini ve serum ADMA seviyeleri ile MS komponentleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. MS'lu hastalarda serum ADMA seviyelerini sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulduk. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Literatürde MS'lu hastalarda ADMA seviyelerinin araştırıldığı hemen hemen tüm çalışmalarda, serum ADMA seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Sadece Kafkas popülasyonunda yapılan bir çalışmada ADMA ile MS arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu o popülasyona özgü olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda kadın ve erkek cinsiyet arasında, serum ADMA seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu bulgumuz Onat ve arkadaşlarının yaptığı ve kadın MS'lu hastalarda erkek MS'lu hastalara göre daha yüksek plazma ADMA seviyelerinin tespit edildiği çalışma ile uyuşmamaktadır. Hatta onlar kadınlarda plazma ADMA seviyelerini MS ile ilişkili bulmuşken, erkeklerde plazma ADMA seviyelerini MS ile ilişkili bulamamışlardır. Çalışmamızda MS'lu hastalarda erkek ve kadın cinsiyet arasında serum ADMA seviyeleri açısından anlamlı fark bulunamamasının nedeni, kadın hasta sayısının erkek hasta sayısından belirgin daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızda serum ADMA seviyelerinin MS komponentleri ile olan ilişkisine bakıldığında; ADMA seviyeleri ile BKİ, bel çevresi, HDL-K, trigliserid, SKB, DKB ve glukoz seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Sadece serum ADMA seviyeleri ile serum adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde negatif korelasyon saptandı.

Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda serum ADMA düzeyinin bağımsız belirteçleri HDL-K ve renal fonksiyon olarak gösterilmiştir. Krzyzanowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BKİ ve bel çevresi ile ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (158,138). Çalışmamızda ADMA seviyeleri ile MS komponentleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmaması çalışmamızın dizaynı ve hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir. Yine çalışmamıza dahil edilen hastaların HDL-K, trigliserid ve kan basıncı değerlerindeki ılımlı değişiklikler de sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Metabolik sendromlu hastalarda ADMA seviyelerinin MS komponentleri ile korelasyonun olmaması, ADMA'nın MS'da artmasının nedenini bu komponentlerden dolayı

değil de, hastalığın temelinde var olan endotel disfonksiyonundan dolayı olduğunu düşündürebilir. Bu endotel disfonksiyonun ve artmış ADMA seviyelerinin altta yatan nedeni de insülin rezistansı olabilir. Yapılan çalışmalarda insülin rezistansı varlığında ADMA'nın arttığı belirgin şekilde gösterilmiştir. Çalışmamızda serum ADMA seviyeleri ile adiponektin arasında anlamlı negatif korelasyon olması bu hastalarda belirgin insülin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Stuhlinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ADMA ve insülin rezistansı arasında belirgin pozitif korelasyon saptamışlar ve bu korelasyonun diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada HT ile birlikte insülin rezistansı olan hastalarda plazma ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmişken, insülin rezistansı olmayan hipertansif hastalarda ise plazma ADMA seviyelerinin artmadığını bildirmişlerdir (123). Görüldüğü üzere ADMA artışından sorumlu en önemli mekanizmanın insülin rezistansı olduğu söylenebilir.

Metabolik sendromda kronik enflamasyon olduğu ve enflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olan hCRP'nin de bu hastalarda arttığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda plazma ADMA seviyeleri ile hCRP seviyeleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MS'lu hastalarda plazma ADMA seviyelerinin artmasının ve bunun sonucundaki endotel disfonksiyonun, enflamasyon ve onun bir belirteci olan hCRP ile ilişkisi olabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer sonuç ta MS tanı kriter sayısı ile plazma ADMA düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişkinin olmamasıydı. Oysa CARDIAC çalışmasında her ne kadar MS'lu hastalar alınmamış olsa da, kardiyovasküler risk faktörleri arttıkça plazma ADMA düzeylerindeki artışın da belirgin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ADMA seviyeleri ile MS tanı kriter sayısı arasında bir ilişki olmaması hasta sayısını azlığından kaynaklanmış olabileceği gibi, MS tanı kriterlerinde 3 pozitif ve 5 pozitif olan hasta sayısının 4 pozitif olan hasta sayısından belirgin olarak düşük olmasıyla da açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirisinde geçirilmiş major bir kardiyovasküler olay öyküsü yoktu. Bilindiği üzere koroner arter hastalığı olan, periferik arter hastalığı bulunan ve iskemik stroke geçiren hastalarda plazma ADMA seviyeleri artmaktadır. ADMA'nın da yapılan çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız bir kardiyovasküler bir faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların da serum ADMA seviyelerinin artmış olması bu hastaların artmış kardiyovasküler riske sahip olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın hasta sayısının az olması, insülin rezistansı ve hCRP gibi belirteçlerin bakılmamış olması, periferde sadece anamnez sorgulama ve sınırlı sayıda tetkik yapılarak hastaların çalışmaya dahil edilmiş olunması gibi çeşitli eksiklikleri vardır. Ancak bu

hastaların sorgulanmasında MS komponentleri dışında herhangi bir hastalık hikayelerinin olmaması, tip 2 DM, HT veya başka bir nedenle ilaç kullanım öykülerinin olmaması gibi adiponektin ve ADMA düzeylerinde değişikliklere neden olabilecek faktörlerin dışlanmış olması da çalışmamızın olumlu taraflarıdır. Çalışmamızda MS'lu hastalarda adiponektin düzeylerinin azalmış, ADMA seviyelerinin artmış olmasının tespiti literatür ile uyumludur. Ancak bu belirteçlerin MS komponentleri ile istatistiksel olarak belirgin korelasyon göstermemesi, çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Bu hastalarda belirgin kardiyovasküler hastalık olmadan adiponektin düzeylerinin azalıp, ADMA düzeylerinin artması, bu hastaları ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklara duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle bu hastaların erkenden tespit edilmesi ve yoğun risk modifikasyonu uygulanması önemli gözükmektedir. Aynı zamanda adiponektin ile ADMA'nın MS komponentleri ile ilişkilerinin daha açık şekilde ortaya çıkarılması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında metabolik sendromlu hastalarda serum adiponektin, ADMA düzeylerini ve NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinin adiponektin ve ADMA düzeyleriyle ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu.
2. Hasta grubunun bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, BKİ, trigliserid değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla  $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ). Hasta grubunun HDL-K düzeyi kontrol grubundan düşüktü ( $P < 0,001$ ). Her iki grup arasında total kolesterol ve LDL-K değerleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $P > 0,05$ ).
3. Hasta grubunun serum adiponektin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu ( $P < 0,001$ ).
4. Hasta grubunun serum ADMA düzeyi kontrol grubundan yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0,001$ ).
5. Her iki grubun serum adiponektin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0,05$ ).
6. Serum ADMA düzeyleri kontrol grubunda erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $P < 0,05$ ). Hasta grubunda cinsiyetler arasında serum ADMA düzeyleri farklı bulunmadı ( $P > 0,05$ ).
7. Hasta grubunda serum adiponektin düzeyleri ile yaş, NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri, LDL-K ve BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
8. Hasta grubunda serum ADMA düzeyleri ile yaş, NCEP ATP III metabolik sendrom kriterleri, LDL-K ve BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $P > 0,05$ ).
9. Hasta grubunun serum adiponektin düzeyleri ile serum ADMA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r = -0,29$ ), ( $P < 0,05$ ).
10. HDL-K düzeyleri ile MS kriterlerinin sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $r = -0,43$ ), ( $P < 0,05$ ).

11. Metabolik sendrom kriter sayısı ile SKB arasında (+) korelasyon bulundu ( $r= 0,29$ ), ( $P < 0,05$ ).
12. Metabolik sendrom kriter sayısı ile DKB arasında (+) korelasyon bulundu ( $r= 0,35$ ), ( $P < 0,05$ ).

Bu sonuçlara göre; metabolik sendromlu hastalarda insülin duyarlılaştırıcı bir adipositokin olan adiponektinin azaldığı ve endotel fonksiyonlarının korunmasında önemli bir rolü olan NO'un oluşumunu inhibe eden ADMA'nın arttığı gösterilmiştir. Ancak bu moleküllerin MS komponentleri ile olan ilişkisinin net ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
2. Oberlinner C, Humpert PM, Nawroth PP, Zober A, Marcos M. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *Acta Diabetol*. 2008; 45:31-35.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
4. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002; 28:364-76.
5. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548-53.
6. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi Dergisi*. 2002; 30:8-15.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
8. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
9. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report of the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-443.



10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
11. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH ve ark. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9: 237-252.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-1062.
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome x: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 892: 146-154.
14. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Disord*. 2004; 28: 12-21.
15. Goldstein B J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90(5A) : 3G-10G.
16. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans*. 2001; 29: 72-75.
17. Lewis GF, Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23: 201-229.
18. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148(3): 298-300.
19. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriege P, Bergeron J, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ*. 2005; 172(10): 1301-5.
20. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: Risk factors. *Int J Epidemiol*. 1989;18:46-55.
21. Das UN. Pathobiology of metabolic syndrome X in obese and non-obese South Asian Indians: further discussion and some suggestions. *Nutrition*. 2003; 19: 560-562.

22. Motoshima H, Wu XD, sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, Rosato FE, Godstein BJ. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87:5662-7.
23. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin:an adipokine regulating glucose and lipid metabolism.*Trends Endocrinol Metab.* 2002 ;13:84-9.
24. Grundy SM. What is the Contribution of Obesity to the Metabolic Syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 267-282.
25. Ersöz B. Pankreas hormonları. İç: Onat T, Emerk K, Sözman EY. İnsan biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık; 2002.s.472-76.
26. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:674-82.
27. Flörke R-R, Schnaith K, Passlack W, Wichert M, Kuehn L, Fabry M, Federwisch M and Reinaver H. Hormone-triggered conformational changes within the insulin-receptor ectodomain: requirement for transmembrane anchors. *Biochem. J.* 2001; 360:189-198.
28. Ginsberg HN , Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10:121-128.
29. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:96-107.
30. Kocabalkan F, Baykal Y, Bulucu F. The effect of Age on insulin resistance and secretion. *Turkish Journal of Geriatrics.* 1999; 2(3): 132-136.
31. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(6): 1169-73.
32. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987; 317(6): 350-57.

33. Krotkiewski M, Siedell JC, Biantorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med.* 1990; 228(4):385-92.
34. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes.* 1990;39:250-58.
35. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes.* 1989;38(12):1579-84.
36. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin receptor gene. *Diabetes.* 1990;39(2):129-33.
37. Maegwa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayashi M. Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in non-obese subjects with NIDDM. *Diabetes.* 1993; 40(7): 813-19.
38. Nolan JJ, Friedenbergr GR, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(2):471-7.
39. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):171-6.
40. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2007; 375(1-2): 20–35.
41. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM patients. *Diabetes* 1992; 41(12):1575-86.
42. Avogaro A, Toffolo G, Miola M, Valerio A, Tiengo A, Cobelli C, Del Prato S. Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest* 1996; 98(1):108-15.
43. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835.
44. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.

45. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46(1): 3-10.
46. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin:an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13(2):84-9.
47. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Karla PS, Karla SP. Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obes Res*. 2003;11(12):1463-70.
48. Ginsberg HN , Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003; 10(2): 121-128.
49. Bloomgarden ZT. Dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 3009-16.
50. Nozue T, Michishita I, Ishiboshi Y, Ito S, Iwaki T, Mizuguchi I, Miura M, Ito Y ve Hirano T. Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol is a Useful Marker of Metabolic Syndrome in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Tromb*. 2007;14(4):202-207.
51. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(3):29-32.
52. Bloomgarden ZT. Obesity, Hypertension, and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2002;25(11):2088-97.
53. Strazzullo P, Iacone R, Siani A, Barba G, Russo O, Russo P, D'Elia L, Farinaro E, Cappuccio FP. Altered renal sodium handling and hypertension in men carrying the glucagon receptor gene (Gly40Ser) variant. *J Mol Med* 2001;79(10):574-580.
54. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10C):40-48.
55. Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000;86(5):494-501.
56. Böger RH, Bode-Böger S. Asymmetric Dimethylarginine, Derangements of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Pathway, and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26(5): 539- 545.

57. Sorescu D, Weiss D, Lassegue B, Clempus RE, Lambeth JD, Vego JD, Taylor WR, Griending KK. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(12):1429-35.
58. Yamamoto K, Loskutoff DJ. Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreases in the expression of urokinase-type but not tissue type plasminogen activator. *J Clin Invest* 1996;97(11):2440.
59. Cannon RO 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998;44(8Pt 2):1809-19.
60. Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine*. 2001; 226(1): 13-26.
61. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004; 33(2):431-453.
62. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiyama J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 1999; 229(1-2):67-73.
63. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 (7), 861-868.
64. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271(18):10697-10703.
65. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res*. 2007; 56 (6), 459-67.
66. Lihn A.S, Pederson S.B, Richelson B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity*. 2005;6(1): 13-21.
67. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner A J, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96(5): 1723-1732.

68. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34(9): 469-474.
69. Pajvani UB, Xueliang D, Combs TP, Berg AH, Rajalo MW, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9073-9085.
70. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Kita S, Hara K, Had Y, Vasseur F, Kimura S, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003; 278(41):40352-40363.
71. Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *BioScience.* 2006; 34(5),798-801.
72. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423(6941): 762-9.
73. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Nagai R, Kimura S, Kahn B, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med.* 2002; 8(11):1288-1295.
74. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation. and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002; 51(6) :1884-8.
75. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7(8): 947-953.
76. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001; 108(12): 1875-1881.

77. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Eiras S, Rubio J, Gualillo O, Ganzoles JR, Lago F. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005; 579(23): 5163-5169.
78. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Ezaki O, Akanuma Y, Gairulova O, Vinsan C, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froquel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941- 46.
79. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006; 26, 409-420 .
80. Gill-Compos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004; 23(5): 963-74.
81. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(4):861-5.
82. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 288(5):1102–1107.
83. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Matsuda M, Kondo H, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002;51(9):2734-41.
84. Maeda N, Takahashi M, Funahashi TN, Kihara S, Kishida K, Matsudo M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPAR $\alpha$  ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50(9):2094-2099.
85. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271(8):10697-10703.
86. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an

- adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257(1): 79-83.
87. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002;10(11): 1104-1110.
88. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 34(9): 469-474.
89. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
90. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002;103(2):137-42.
91. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6): 1595-1599.
92. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1):87-90.
93. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002; 360 :57 -58.
94. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1088-92.
95. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia.* 2005; 48(9): 1911-8.



96. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. *Circulation*. 1999; 100(25):2473-2476.
97. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa-B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102(11): 1296-1301.
98. Arita Y, Kihara S, Ouchi Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto M, Hotta K, Nishida M, Ohmoya Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105(24): 2893-2898.
99. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumadato Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002; 277(40): 37487-91.
100. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(1):85-89.
101. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4):2005-2010.
102. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb VasC Biol*. 2004; 24(1):29.
103. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U, Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(7): 1784-1792.
104. Jiang J, Tang Y, Li N, Deng H, Li Y. Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol*. 2004; 25(7): 893-901.

105. Sela BA. ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*. 2005; 144(9):655-9.
106. Tsikas D. Analysis of the L-Arginine/Nitric Oxide Pathway: The Unique Role of Mass Spectrometry. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2005; 1, 15-30.
107. Önalın O. Endotel Hücre Fizyolojisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. 2004; 4, 485-505.
108. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2006; 58(2), 1734-1140.
109. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CDA, Parving, H-H. Elevated Plasma ADMA as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(3): 765-769.
110. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell*. 2001;106(1):5-8.
111. John P. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(9): 2032-2037.
112. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(6): 1023-1030.
113. Nijveldt RJ, Siroen MPC, Teerlink T, Leeuwen MV. Elimination of Asymmetric Dimethylarginine by the Kidney and the Liver: A Link to the Development of Multiple Organ Failure?. *J Nutr*. 2004; 134(10): 2848-2852.
114. Leiper JM, MacAllister R, Whitley GJ, Santa Maria J, Chubb A, Charles IG, Vallance P. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deiminases. *Biochem J*. 1999;343(1):209-14.
115. Tran Cam TL, Fox MF, Vallance P, Leiper JM. Chromosomal localization, gene structure and expression pattern of DDAH1: comparison with DDAH2 and implications for evolutionary origins. *Genomics*. 2000; 68(1):101-105.
116. Nijveldt JR, Leeuwen VPA, Guldener VC, Stehouwer CDA, Rauwerda TA and Teerlink T. Net renal extraction of ADMA and SDMA in fasting humans. *Nephrol Dial transplant*. 2002;17(11):1999-2002.

117. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999; 99(24): 3092-5.
118. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*. 2003; 59(4), 824-833.
119. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Haller H, Fliser D. Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine?. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1245-8.
120. Lin YK, Ito A, Asagami T, Philip S, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JK. Impaired Nitric Oxide Synthase Pathway in Diabetes Mellitus Role of Asymmetric Dimethylarginine and Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002; 106(8): 987-92.
121. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4(4): 41-51.
122. Richter B., Niessner A., Penka M., Grdic M, Steiner S., Strassner B, Ziegler S, Zorn G, Maurer G, Simeon V, Wojta J, Huber K. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost*. 2005;94(6):1306-11.
123. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287(11):1420–1426.
124. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KY, Park HK, Choi BY, Lee YS, Pachinger O, Choi YH, Lee SH, Park JE. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations in Newly Diagnosed Patients With Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina Pectoris During Two Weeks of Medical Treatment. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):729–733.
125. McCarty MF. Vascular endothelium is the organ chiefly responsible for the catabolism of plasma asymmetric dimethylarginine – an explanation for the elevation of plasma ADMA in disorders characterized by endothelial dysfunction. *Medical Hypotheses*. 2004;63(4): 699–708.

126. Böger RH, Bode-Böger SM, Kinke S. Chronic dietary supplementation With L-arginine inhibits platelet aggregation and thromboxane A<sub>2</sub> synthesis in the hypercholesterolemic rabbits in vivo. *Cardiovasc Res.* 1998;37(3): 756- 64.
127. Candipan RC, Wang BY, Buitrago R, Tsao PS, Cooke JP. Regression or progression: Dependency on vascular nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(1):44-50.
128. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis.* 2001; 158(2):425-430.
129. Lentz SR, Rodinov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements.* 2003;4(4): 61-65.
130. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2001;104(21): 2569-75.
131. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End Stage Renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(1):77-80.
132. Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging.* 2003; 24(7): 903-907.
133. Yi J, Horky LL, Friedlich AL, Shi Y, Rogers JT, Huang X. L-Arginine and Alzheimer's Disease. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008; 2(3): 211–238.
134. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99(9): 1141-6.
135. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism.* 2004; 53(12): 1574-9.
136. Andersson K, Gaudiot N, Ribiere C, Elizalde M, Giudicelli Y, Arner P. A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo. *Br J Pharmacol.* 1999;126(7): 1639-45.

137. Onat A, Hergenç G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008; 36(1):7-13.
138. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Kopp H-P, Wolzt M., Schernthaner G. Weight Loss Reduces Circulating Asymmetrical Dimethylarginine Concentrations in Morbidly Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(12): 6277-6281.
139. Carcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, Lopez-Jaramillo P. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2007; 122(2): 176-8.
140. Moller DM, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annual Review of Medicine.* 2005; 56: 45-62.
141. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrin organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 89: 2548-2556.
142. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 89: 2563-2568.
143. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90: 528-533.
144. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Medicina Clinica.* 2005;124:388-395.
145. Santaniemi M, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology,* 2006; 155: 745-750.
146. Ouchi N, Mitsumi O, Kilara S. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension.* 2003; 42: 231-234.
147. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin and essential hypertension. *J Nephrol.* 2002; 15: 507-511.

148. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 1842-1847.
149. Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuehlinger M, Tsao PS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 1201-1203.
150. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokort F, Dubiel JS, Froelich JC. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 33: 652-658.
151. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992; 340: 572-575.
152. Zoccali C, Boder-Boger SM, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotto A, Bellanuawa I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358: 2113-2117.
153. Valkonen V-P, Palva H, Salonen JT, Laka TA, Lohtimaki T, Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*. 2001;358: 2127-2128.
154. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109: 172-7.
155. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, Marz W. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease ( the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem*. 2007;53:273-83.
156. Asagami T, Abbasi F, Stuehlinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS, Tsao PS. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002; 51:843-6.

157. Lenzen H, Tsikas D, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(13): 45-49.
158. Yamamoto R, Aso Y. Synergistic association of metabolic syndrome and overt nephropathy with elevated asymmetrical dimethylarginine in serum and impaired cutaneous microvasodilatation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:928-930.
159. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 98(8): 1057-62.
160. Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Boger RH, Lopez-Jaramillo P. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2007; 122(2): 176-8.
161. Gomes VA, Casella-Fulho A, Chagas ACP, Tanus-Santos JE. Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide.* 2008; 18(4): 345-350.