

# Metabolik Sendromda Adiponektin

Aşkın HEKİMOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı.

## Özet

Derlememizde insülin direnci, diyabet ve metabolik sendromda adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin patofizyolojisi tanımlanmaktadır. Adiposit biyolojisindeki son gelişmeler adipositlerin enerji depolayan hücreler olmaktan öte çeşitli hormonlar sitokinler, growth faktörler ve diğer biyoaktif maddeleri salgıladığını göstermektedir. Adiponektin adipöz dokudan büyük miktarlarda salgılanan ve vücudu insüline duyarlılaştıran bir adipokindir. Bu adipositokin antidiyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar fonksiyonlara sahiptir. Adiponektin reseptörleri, AdipoR1 ve AdipoR2 adiponektinin metabolik etkilerine aracılık etmektedir. Bu nedenle adiponektin ve adiponektin reseptörleri insülin direnci ile karakterize obezite ile ilişkili hastalıklar ile mücadele için çok yönlü potansiyel terapötik hedeflerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Adiponektin, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom, Diabet

## Adiponektin In Metabolic Syndrome

### Abstract

This review describes the pathophysiology of adiponektin and adiponektin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. Recent progress in adipocyte biology shows that adipocytes are not merely energy-storing cells but that they secrete a variety of hormones cytokines, growth factors, and other bioactive substances. Adiponektin is an adipokine that is abundantly expressed in adipose tissue and directly sensitizes the body to insulin. This adipocytokine has various biofunctions, such as antidiabetic, antiatherosclerotic, and antiinflammatory functions. The adiponektin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, mediate the metabolic actions of adiponektin. Therefore, adiponektin and adiponektin receptors represent potential therapeutic targets to combat obesity-linked diseases characterized by insulin resistance.

**Keywords:** Adiponektin, Insuline Resistance, Metabolic Syndrome, Diabetes

## Giriş

Son yıllarda yaşam şartlarının değişmesi ile hareketsizlik ve aşırı yağlı gıdalarla beslenme sonucu obezitenin prevalansı dramatik boyutlara ulaşmıştır (1). Bu duruma genellikle tip 2 diabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon eşlik etmektedir. Bu hastalıkların birlikte gelişmesi durumuna metabolik sendrom adı verilmektedir (2,3).

Bu hastalıkların en önemli belirtisi olan insülin direnci, normal durumlarda düşük miktarları ile gösterdiği biyolojik etkiler için daha fazla miktarda insülin gerektiren bir durum olarak tanımlanmıştır. İnsülin sinyal yolağındaki herhangi bir durum insülin direncine neden olabilmektedir.

İnsülin çeşitli moleküllerin oluşturduğu sinyal ağını stimüle etmektedir. İnsülin reseptörü tirozin kinaz ve insülin reseptör substratı (IRS) proteinlerinin fosforilasyonu insülinin aktivasyonunu başlatmaktadır (4).

Artmış adiposite durumu olan obezitenin neden olduğu insülin direnci halinde, sinyal molekülleri, enzimler ve transkripsiyon faktörlerinin protein seviyeleri ve aktivitesindeki değişiklikler bu yolağı birçok basamakta bozmaktadır (5).

Beyaz adipöz doku en büyük enerji deposudur ve enerji homeostazisi için oldukça önemlidir. Aşırı beslenme durumunda enerjiyi trigliseridler şeklinde depolayan beyaz adipöz doku ile obezite ile ilişkili sağlık problemleri arasında bağlantı bulunmaktadır (6). Çok sayıda hormonal sinyal, nükleer hormon reseptörleri (7) ve santral sinir sistemi (8) tarafından regüle edilen beyaz adipöz doku artık çok sayıda biyolojik aktif adipokin salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir(9). Bu adipokinlerden bazıları insülin sinyalini, glukoz ve lipid metabolizmasını modüle ederek direkt veya indirekt olarak insülin sensitivitesini etkilemektedir (10). Bu adipokinlerden adiponektin antidiyabetik ve antiaterojenik etkilerinden ötürü ilgi çekmekte ve diabet ile metabolik sendromda yeni terapötik bir araç olması umud edilmektedir (11).

Adiponektini kodlayan cDNA ilk olarak 1995'de tanımlanmıştır (12). Adiponektin için eksprese olan mRNA hamileliğin 17. gününde yani embriyogenezisin son döneminde görülür (13).

Kardiyovasküler hastalıklar ve lipid metabolizmasında pleiotropik etkileri bulunan

antidiabetik sınıfından tiazolidindionların (TZD) adiponektinin aktif formlarının seviyesinde artışa neden olduğu bilinmektedir.

Adiponektin Acrp30, AdipoQ, apM1 veya GBP28 olarak da bilinmektedir. Adiponektin beyaz ve kahverengi adipöz dokudan salgılanır ve yapısal olarak kompleman 1q'a benzemektedir (14). Üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır; düşük-moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta-moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek-moleküler ağırlıklı (HMW) 12-18-mer adiponektin (15,16).

Adiponektinin insan plazma seviyesi 5-10 µg/ml'e kadar ulaşabilir (17). Plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif korelidir. Obez, insülin dirençli rodent modellerinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ve resistin ekspresyonu yükselirken, adiponektin ekspresyonu düşmektedir (18). TNF-α'nın adiponektin aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olduğu ifade edilmektedir (19).

Plazma adiponektin konsantrasyonları tip 2 diabetlilerde eşit vücut kitle indeksine sahip kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (20). Hızla Tip 2 diabet geliştirilen maymun modellerinde de plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (21). Viseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir (22-24). Viseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır ancak viseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Viseral adipöz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salıyabilir (25). Prospektif ve uzun süreli çalışmalar düşük adiponektin seviyelerinin diabetin yüksek insidensi ile birlikte olduğunu göstermektedir (26,27,28). Hipoadiponektinemi nin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (29). Düşük plazma adiponektin seviyeleri, kardiyovasküler hastalık (30,31) ve hipertansiyon (32) gibi çeşitli durumlarda insülin direnci ile birlikte sıklıkla gözlenmektedir.

#### **Plazma adiponektin seviyelerini etkileyen fizyolojik faktörler**

Adiponektinin sirküle seviyelerinde seksüel dimorfizm bulunmaktadır. Kadınlar, erkeklere göre daha yüksek plazma adiponektin seviyesine sahiptir. Seks hormonları

adiponektin üretimini regüle ediyor olabilir. Estrojen ve progesteron gibi hormonların plazma adiponektin seviyeleri üzerindeki regülasyonu halen tartışmalıdır (33,34).

Bu kısmen kadınların erkeklere göre insüline karşı daha duyarlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Soya proteini (35), balık yağı (36) ve linoleik asit (37) gibi bazı diyet faktörlerinin plazma adiponektin seviyelerini artırdığı ve bu faktörlerin alınımının diabet gelişimine karşı koruyucu etkisi bulunduğu savunulmaktadır. Öte yandan karbonhidrattan zengin diyetin plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (38). Oksidatif stresin adiponektin ekspresyonunu azalttığı savunulmaktadır (39). Altında yatan mekanizma açık olmasa da adipöz dokuda artmış oksidatif stres obezitede plazma adiponektin seviyesinde düşüşe eşlik ediyor olabilir. Plazma adiponektin seviyeleri cinsiyet, yaş ve yaşam şekli gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir.

#### **Adiponektinin insülin sensitize edici etkisi.**

Metabolik sendrom ve tip 2 diabete bağımlı obezite modeli olarak kullanılan KKA<sup>y</sup> farelerinde (KK fareleri agouti proteinlerini ileri düzeyde eksprese eder) insülin direnci üzerine adiponektinin etkisi incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen KKA<sup>y</sup> farelerinde plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi ile yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi düzeltilebilmiştir. Bu durumdan ötürü adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olabileceği düşünülmektedir (40). Bu bilgiler, yüksek yağlı diyetle indükte, obeziteye bağlı adiponektin seviyelerindeki düşüşün obeziteye bağlı insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tip 1 ve Tip2 diabetik farelerde sirküle adiponektin seviyesindeki akut bir artışın hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunun ve endojen glukoz üretiminin inhibisyonu ile bazal glukoz seviyesinde geçici bir düşüşü başlatması nedeniyle adiponektinin vücudu insüline duyarlılaştırabileceği savunulmaktadır (41). Ayrıca adiponektinin in vivo olarak insülin direnci üzerine kronik etkileri adiponektin transgenik (42) ve adiponektin eksikliği (43) olan farelerde araştırılmıştır. Globuler adiponektin transgenik ob/ob fareler insülin direnci ve diabette kısmi iyileşme göstermiştir (44). Adiponektin,

transgenik farelerde insülin aracılı endojen glukoz üretimini baskılamıştır (42). Adiponektin eksiklikli fareler standart diyetle beslendiklerinde neredeyse normal insülin duyarlılığı göstermekle birlikte 2 hafta süresince yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetle beslendikleri zaman ciddi insülin direnci geliştirmişlerdir (45,46). Ancak diğer bir grup çalışmacı adiponektin eksiklikli farelerde iskelet kasında artmış yağ asidi oksidasyonu gözlemlemiş ancak standart veya yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde insülin duyarlılığı veya glukoz toleransı üzerine herhangi bir etki gözlememişlerdir (47) Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada yüksek seviyede plazma adiponektin seviyeli bireylerin düşük adiponektin seviyelilere göre daha az Tip 2 diyabet geliştirdikleri gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek adiponektin konsantrasyonu tip 2 diyabete karşı dikkat çekici bir koruyucu faktör olarak kabul edilebilir (48).

Adiponektin hipertansif bireylerde insülin direncinden bağımsız olarak düşünülmektedir (49). Hipoadiponektinemili kişilerde endotele bağımlı vasoreaktivite görülmektedir. Bu durum viseral obezitede gelişen hipertansiyonun en azından bir mekanizması olabilir (32). Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kontrollere göre adiponektinin plazma konsantrasyonları düşük bulunmuştur (50). Düzenlenen Kaplan-Meier analizi, renal yetmezlikli İtalyan bireylerde, yüksek adiponektin konsantrasyonlarının diğer gruplara göre kardiyovasküler ölümden daha uzun süre korunmakta olduğunu göstermiştir (51).

Japonyada düzenlenen vaka kontrol çalışmasında hipoadiponektinemili grupta (plazma seviyeleri 4 µg/ml'den daha düşük) multipl metabolik risk faktörlerinde artış saptanmış ve hipoadiponektineminin metabolik sendromda anahtar bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (30). Prospektif bir çalışma ise erkeklerde yüksek adiponektin konsantrasyonlarının düşük akut myokard infarktüsü riskine eşlik ettiği gösterilmiştir (31). Mutasyon sonucu gelişen genetik hipoadiponektinemi aynı zamanda metabolik sendromun klinik fenotipini oluşturmaktadır (52). Bu klinik deliller hipoadiponektineminin kardiyovasküler hastalıkta önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

### **Adiponektinin hücre biyolojisi üzerine etkileri**

Adiponektinin antiaterojenitesi hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Adiponektinsiz farelerde vahşi tiplere göre endotelial hasarda daha ciddi intimal zayıflama görülür (53). Kan akımı içerisinde adiponektin, tüm vücutta vasküler duvarlar ile temas halindedir. Vasküler hücreler ile adiponektinin nasıl etkileştiğini bilmek gerekmektedir.

Atherosklerotik sellüler değişimler temel olarak 3 sellüler fenomeni içerir; adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile endotelial hücrelere monosit adezyonu, süpürücü reseptörlere rağmen makrofajların okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) uptake'i ve platelet kaynaklı growth faktörler veya heparin bağlayan endotelial growth faktör benzeri growth faktör etkisi ile düz kas proliferasyonu. Adiponektinin bu aterojenik sellüler fenomenlerde güçlü inhibitör aktiviteyi bulunmaktadır. Fizyolojik derişimlerinde adiponektin intraselüler adezyon molekülü-1, vasküler sellüler adezyon molekülü-1 ve E-selektin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (50).

Adiponektinin TNF-α ile indükte nükleer faktör-κB aktivasyonunu IκB fosforilasyonunun inhibisyonu ile sağlamaktadır. Bu durum endotelial hücrelerde monosit adezyonunun inhibisyonunda majör moleküler mekanizma olabilir (54). Adiponektin aynı zamanda makrofajların süpürücü reseptörü klas A-1 (SR-A) ekspresyonunu da inhibe etmekte ve bunun sonucu olarak okside LDL uptake'ini belirgin olarak düşürmekte ve köpük hücre oluşumunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (55). Bu vasküler selüler fonksiyonlarda adiponektinin güçlü antiaterojenik etkisi bulunabilir. İnsanlarda vasküler hasarı indükleyen okside LDL, inflamatuvar uyarı ve kimyasallar gibi birçok hücre faktörü bulunmaktadır. Adipöz dokudan salgılanan adiponektin bu hasarlı arterlere giderek burada aterojenik vasküler değişimlerin gelişimine karşı koruyucu olabilir.

### **Genetik Hipoadiponektinemi ve Atheroskleroz**

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 şekilde görülmüştür. I164T mutasyonlu olarak bulunan 9 bireyden 8'ine hipertansiyon ve hiperlipidemi eşlik etmiş ve hepsinde diabet dahil bozulmuş glukoz metabolizması ve 6'sında koroner arter hastalığı bulunmuştur (56). Genetik hipoadiponektinemi, çeşitli metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için metabolik sendromun genetik alt yapısının bir bölümüne zemin oluşturuyor olabilir.

### **Terapötik hedef olarak adiponektin ve adiponektin reseptörleri**

İnsülin direnci, tip 2 diabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığın tedavisi için plazma adiponektin seviyelerinin düzeltilmesi, adiponektin reseptörlerinin upregülasyonu veya adiponektin reseptör agonistleri terapötik hedef olarak düşünülebilir.

TZD aracılı plazma adiponektin seviyelerinin upregülasyonu; TZD'lerin obeziteye bağımlı insülin direnci ve diabetli hayvan modellerinde sistemik insülin sensitivitesini iyileştirdikleri bilinmektedir. TZD'ler tip 2 diabetin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (57). TZD'lerin peroksizom proliferatör activated reseptör gammaya (PPAR $\gamma$ ) bağlanarak ve onu aktive ederek insülin direncini düzelttiği savunulmaktadır. Böylece adiposit diferansiyasyonunu ve insüline duyarlı küçük adipositlerin artışını sağladığı düşünülmektedir (58,59). Plazma adiponektin seviyelerinin TZD'ler tarafından artırıldığı gösterilmiştir (40). TZD'ler adiponektin eksprese eden ve salgılayan küçük adipositlerin oluşumunu upregüle (59) ve/veya direkt olarak Adiponektin gen transkripsiyonunu aktive ediyor olabilir (60). Adiponektin insülin duyarlaştırıcı adipokin olduğu için TZD'lerin plazma adiponektin seviyelerini yükselterek insülin duyarlılığını artırıcı etkisinin en azından bir bölümüne aracılık ettiği düşünülebilir.

Adiponektin eksiklikli (*Adipo*<sup>-/-</sup>) *ob/ob* farelerde PPAR $\gamma$  agonisti pioglitazonun adiponektin eksikliğinde insülin direncini düzeltme kapasitesi incelenmiştir. Adiponektin eksikliğinin bu farelerde obezite veya diabetik fenotip üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. İnsülin direnci ve diabetin ciddi düzeyde gözlemlendiği *ob/ob* farelerde bu durum düşük doz (10 mg/kg) pioglitazone uygulaması sonucu serum adiponektin seviyelerinin upregülasyonu

ile belirgin bir şekilde düşmüştür. Ancak insülin direncinin ve diabetin ciddiyeti *Adipo*<sup>-/-</sup> *ob/ob* farelerde azalmamıştır (61).

Yüksek doz pioglitazon uygulaması ile *ob/ob* farelerde insülin direnci ve diabet belirgin olarak düzelmiş ancak bu durum sadece karaciğerde düşmüş glukoz üretimine değil aynı zamanda iskelet kasında artmış glukoz uptakeine bağlanmıştır. İlginç olarak *Adipo*<sup>-/-</sup> *ob/ob* farelerde insülin direnci ve diabette belirgin iyileşme göstermişlerdir.

TNF- $\alpha$  ve resistin ekspresyonu *ob/ob* and *Adipo*<sup>-/-</sup> *ob/ob* farelerde düşük doz pioglitazon uygulamasından sonra değişmemiş ancak yüksek doz uygulaması sonrasında azalmıştır. Pioglitazonun düşük ve yüksek dozlarının insülin direnci ve diabeti düzeltmesine rağmen altta yatan mekanizma farklı olabilir.

İnsülin direncinin TZD'ler tarafından düzeltilmesinin altında yatan 2 mekanizmanın bulunduğu ileri sürülmüştür. Biri adiponektin bağımlı diğeri ise bağımsız yollarla. TZD'ler adiposit diferansiyasyonunu değiştirmeden Adiponektin gen transkripsiyonunun aktivasyonunu sağlayarak adiponektin seviyelerini yükseltmekte (60) ve böylece AMP-activated protein kinase (AMPK) aktivasyonunu artırarak karaciğerde glukoneojenezisi düşürerek insülin direncini ve tip 2 diabeti düzeltmektedir. Diğer taraftan adiponektinden bağımsız olarak TZD'ler adiposit diferansiyasyonunu indükleyerek küçük adipositlerin sayısını artırmasıyla birlikte TNF- $\alpha$  ve resistin ekspresyonunu düşürerek iskelet kasında insülin direncini düzeltmektedir (61).

Rosiglitazon tedavisine *ob/ob* farelerin glukoz toleransında belirgin düzelme gösterdiği, *Adipo*<sup>-/-</sup> *ob/ob* farelerin ise bu tedaviye kısmen yanıt verdiği ancak yine de ciddi boyutta glukoz intoleransı kaldığı gösterilmiştir ki bu da rosiglitazonun glukoz intoleransını adiponektine bağımlı ya da bağımsız yollarla düzelttiğini göstermektedir. Ayrıca rosiglitazon AMPK seviyelerini *Adipo*<sup>-/-</sup> farelerde etkilemezken, vahşi tip farelerde belirgin şekilde artırmıştır (43).

Adiponektin reseptörlerinin upregülasyonu ve adiponektin reseptör agonistlerinin geliştirilmesi; AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri obezitenin eşlik ettiği insülin direnci ve diabette downregüle olduğundan, yine her iki reseptör tipi AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonu ve bu reseptörlerin agonizmi

insülin direnci ve tip 2 diabet tedavisinde yeni hedef noktalar olabilir (62,63).

Daha önce adiponektin reseptörlerinin insan makrofajlarında eksprese olduğunu ve adiponektin reseptör ekspresyon seviyelerinin nükleer reseptörler peroksizom proliferatör activated reseptör alfa (PPAR $\alpha$ ), PPAR $\gamma$  ve karaciğer X reseptör agonistleri tarafından regüle edilebileceği gösterilmiştir (64). KKA $\gamma$  farelerinde, PPAR $\alpha$  agonistinin AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonundaki düşüşü geri çevirebildiği rapor edilmiştir (65). Bu bilgiler PPAR $\gamma$  ve PPAR $\alpha$ 'nın total ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) adiponektinin seviyesini ve adiponektin reseptör sayısının dual aktivasyonunun adiponektin etkisini artırdığı dolayısıyla obeziteye bağımlı insülin direncini düzelttiğini desteklemektedir.

### **Sonuç**

Son zamanlarda adipositlerin sadece enerji depolayan hücreler değil aynı zamanda birçok hormon, sitokin, growth faktör ve diğer biyoaktif madde salgılayıcısı olduğu gösterilmiştir. Bunlardan adipöz spesifik kollajen benzeri molekül adiponektin identifiye edilmiştir. Bu yeni adipositokinin anti-diabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar fonksiyonları gibi çok sayıda fonksiyonu bulunmaktadır. Viserel adipöz doku birikimi durumunda adiponektin plazma seviyeleri düşmektedir. Adiponektin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak AMPK, PPAR $\alpha$  ve muhtemelen diğer bilinmeyen sinyal yollarını aktive eden güçlü insülin duyarlılaştırıcı etkisi bulunan bir adipokindir. Ancak adiponektinin sirküle seviyeleri özellikle HMW adiponektin insülin duyarlılığı ile negatif koreledir ve çeşitli genetik ve çevresel faktörler, patolojik durumlar ve ilaçlar tarafından etkilenmektedir. Bu nedenle HMW adiponektin seviyelerinin monitörizasyonu tip 2 diabet ve metabolik sendrom için önemli bir markıdır. Ayrıca TZD uygulaması gibi adiponektin seviyelerini artıran metodların bu hastalıkların tedavisinde etkili olabilecekleri umulmaktadır. Gelecekte insülin direnci, tip 2 diabet ve metabolik sendrom için, adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunun veya fonksiyonunun modülasyonu ile adiponektin etkisini artırmak veya taklit etmek yeni ve ümit verici terapötik stratejiler olabilir.

### **Kaynaklar**

1. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*, 2004; 116:337-350.
2. Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev*, 1997; 13:3-13.
3. National Cholesterol Education Program. 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.
4. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006; 7:85-96
5. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001; 414:799-806.
6. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and regulation of energy balance. *Cell*, 2001; 104:531-543.
7. Chawla A, Saez E, Evans RM. Don't know much bile-ology. *Cell*, 2000; 103:1-4.
8. Obici S, Feng Z, Arduini A, et al. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med*, 2003; 9:756-761.
9. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med*, 2006; 12:43-44.
10. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:2548-2556.
11. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005; 26:439-451.
12. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995; 270: 26746-26749.
13. Das K, Lin Y, Widen E, et al. Chromosomal localization, expression pattern and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocyte-specific secretory protein Acrp30. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 280:1120-1129.
14. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*, 1998; 8:335-338.

15. Pajvani UB, Xueliang D, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 2003; 278:9073-9085.
16. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*, 2003; 278:40352-40363.
17. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 257:79-83.
18. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996; 271:10697-10703.
19. Maeda N, Takahashi M, Funahashi TN, et al. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001; 50:2094-2099.
20. Hotta K, Funahashi TN, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 2000; 20:1595-1599.
21. Hotta K, Funabashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001; 50:1126-1133.
22. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, 2004; 68:975-981.
23. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2003; 52:1274-1278.
24. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:87-90.
25. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 288:1102-1107.
26. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care*, 2003; 26:2015-2020.
27. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*, 2003; 26:3226-3229.
28. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; **361**:226-228
29. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* . 2006; **26**:871-876.
30. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23:85-89.
31. Pischon T, Girman CJ, Gokhan S, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291:1730-1737.
32. OUCHI N, Mitsuru O, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-234.
33. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 2003; 52:268-276.
34. Xu A, Chan KW, HOO RLC, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:18073-18080.
35. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res*, 2002; 34:635-639.
36. Flachs P, Horakova O, Brauner P, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006; **49**:394-397.
37. Nagao K, Inoue N, Wang YM, et al. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003; **310**:562-566.
38. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, et al. Association between dietary factors and

- plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81:780-786.
39. Furukawa S., Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752–1761.
  40. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-46.
  41. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001; 7:947-953.
  42. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2004; 145:367-383.
  43. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*, 2006; 281:2654-2660.
  44. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2003; 278:2461-2468.
  45. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002; 277:25863-25866.
  46. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8:731-737.
  47. Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem*, 2002; 277:34658–34661.
  48. Lindsay RS, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin protects against development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002; 360:57–58.
  49. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004; 43:1318-1323.
  50. Ouchi N, Kihara S, Arita YN, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules, *Circulation*, 1999; 100:2473-2476.
  51. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, the most abundant adipocyte-derived protein, is functionally related to metabolic risk factors and predicts cardiovascular outcomes in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:134-141.
  52. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002; 51:2325-2328.
  53. Yoshihisa O, Shinji K, Noriyuki O, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2002; 26:2767-2770.
  54. Ouchi Y, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296-1301
  55. Arita Y, Kihara S, Ouchi Y, et al. 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: 2893-2898.
  56. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2004; 24:29
  57. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:1106–1118.
  58. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell*, 1999; 4:597-609.
  59. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 2000; 11:362-368.
  60. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003; 52:1655-1663.
  61. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem*, 2006; 281:8748–8755.
  62. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate

antidiabetic metabolic effects. Nature, 2003; 423:762–769.

63. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. J Biol Chem, 2004; 279:30817–30822.

64. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. Biochem Biophys Res Commun, 2004; 314:151–158.

65. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor

(PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. Diabetes, 2005; 54:3358–3370.

**Yrd. Doç. Dr. Aşkın Hekimoğlu**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim dalı.

21280

DİYARBAKIR

TEL: 0 505 615 22 23

**e-POSTA:** askinh@dicle.edu.tr