

ADRENOMEDULLİN VE DİYABET

Adrenomedullin And Diabetes

Zeliha BAYRAM¹, Sadi S. ÖZDEM²

ÖZET

Adrenomedullin (ADM) son dönemde keşfedilen, çok fonksiyonu olan bir peptiddir. Karakteristik etkileri arasında vazodilatör etkisi ve hipotansif özellikleri yer almaktadır. Farklı organlarda yaygın bir üretim ve ekspresyonunun olduğu düşünüldüğünde ADM, çeşitli biyolojik sistemlerde otokrin, endokrin ya da parakrin bir mediyatör olarak rol oynayabilir. Plazma ADM düzeylerinin çeşitli hastalıklarda artması, ADM'nin hastalık durumlarında olası bir modülatör rolüne işaret etmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabette plazma ADM düzeyleri artmaktadır ve bu durum hep tip 1 hem de tip 2 diyabette gözlenen diyabetik komplikasyonlar ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklardaki bulgulardan farklı olarak, diyabette gözlenen ADM düzeylerindeki bu artış, tam olarak açıklanamamıştır. Bu yüzden son dönemdeki araştırmalar ADM ve diyabet arasındaki ilişkiye yoğunlaşmıştır. ADM'nin glukoz metabolizması ve insülin dengesinin sağlanmasında bir rol oynadığının gösterilmesi, ADM-diyabet ilişkisine dair bir ipucu oluşturmaktadır.

Bu derlemede ADM'nin diyabetteki rolüne dair yapılan çalışmalar üzerinde durulmuştur

Anahtar Sözcükler: *Adrenomedullin; Diyabet; Kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP); Siklik adenozin monofosfat (sAMP); Vazodilatasyon*

ABSTRACT

Adrenomedullin (ADM) is a novel peptide that has a wide range of functional effects discovered in recent years. ADM has vasodilator and hypotensive effects. Considering widespread production and expression of ADM in different tissues, ADM could play as an endocrin, paracrin or otocrin roles in different biological systems. Increasing of plasma ADM levels in different pathological diseases, indicate possible modulator role of ADM in these diseases. It was shown that plasma ADM levels were increased in cardiovascular diseases and diabetes and is associated with diabetic complications in both type 1 and 2 diabetes. But, different from the findings in cardiovascular diseases, the definition and significance for such an increment is not clear. Therefore, recent studies has been concentrated on the association between ADM and diabetes. Showing ADM plays a role in glucose metabolism and insulin balance, these evidence might obtain clue on the involvement of ADM in diabetes.

In this review, we try to summary the existing studies about the role of ADM in diabetes.

Keywords: *Adrenomedullin; Diabetes; Calcitonin gene-related peptide (CGRP); cyclic adenosine monophosphate (cAMP); Vasodilation.*

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Dairesi, Ankara

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya

Zeliha BAYRAM, Dr.
Sadi S. ÖZDEM, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Ecz. Zeliha BAYRAM
T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Dairesi, Ankara
Tel: +905055842450
e-mail:
zelihabayram@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: : 03.02.2017
Kabul tarihi/Accepted: 20.10.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(1):131-38
Bozok Med J 2018;8(1):131-38

Adrenomedullin'in Keşfi

Kitamura ve arkadaşları 1993 yılında bazı peptidlerin sıçan trombositlerinde siklik adenozin monofosfat (sAMP) düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırırken feokromositoma hücrelerinden yeni bir peptid elde etmişlerdir. Bu peptide yalnızca feokromositoma dokusunda değil, normal adrenal medullada da yoğun olarak bulunduğu için adrenomedullin (ADM) adını vermişlerdir [1]. Kısa bir süre sonra insan ve sıçan ADM'sini kodlayan genler belirlenmiştir [2,3]. Sonraki iki yıl içerisinde değişik klinik durumlarda plazma ADM düzeyleri ölçülmüş, ADM reseptörleri tanımlanmış ve ADM ile pek çok çalışma yapılmıştır. Zaman içerisinde ADM'nin adrenal medulla yanı sıra diğer dokulardan da salgılandığı ve hem dolaşımda bir hormon hem de çeşitli biyolojik aktivitelere sahip lokal parakrin bir medyatör olduğu gösterilmiştir [4,5].

Adrenomedullin'in Kimyasal Yapısı

İnsan ADM'si karboksi terminalinde aminlenmiş tirozin içeren, 16 ve 21. sistein rezidüleri arasında tek bir disülfid köprüsü bulunan 52 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir moleküldür. Yapısal olarak kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve amilin ile homoloji gösterdiği için kalsitonin/CGRP/amilin peptid ailesine dahil edilmiştir. Bu peptidlerin ortak kimyasal benzerlikleri, 6 aminoasit halkası içermeleri ve karboksi terminalinde aminlenmiş tirozin taşımalarıdır.

ADM molekülündeki disülfid köprüsü ve C-terminalindeki amidasyon, sAMP üretimi ve reseptör bağlanması için gerekli yapılarıdır. İnsan ADM'si diğer türlerin ADM'si ile yüksek derecede benzerlik göstermektedir [6].

Adrenomedullin'in Genetik Yapısı ve Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

ADM'nin keşfedilmesinin ardından önce sıçanlarda sonrasında ise insanlarda tamamlayıcı DNA dizisi tanımlanmıştır [2, 3]. İnsan ADM geni 11. kromozoma yerleşmiştir. Dört ekzon ve üç intron bölgesi bulunmaktadır. ADM sentezi sırasında önce ADM prekürsörü olan ve 185 aminoasit içeren "proadrenomedullin" oluşmakta, bu molekülün terminalinden aminoasitlerin ayrılması ile önce 164 aminoasit içeren proadrenomedullin (proADM) peptidi, proADM'den ise immatur ve inaktif ADM-

Gly molekülü sentezlenmektedir. Bu şekilde oluşan immatur ADM-Gly'nin matur ADM'den farkı glisin aminoasiti içermesidir. ADM-Gly'den enzimatik oksidasyon ile 52 aminoasit içeren ve biyolojik olarak aktif olan ADM üretilmektedir. Ayrıca, prepro ADM'den proadrenomedullin N-terminal 20 peptid (PAMP) üretilmektedir. PAMP biyolojik olarak aktif bir peptid olmasına karşın etki gücü ADM'ye göre daha düşüktür. ADM'yi 4. ekzon, PAMP'ı ise 2. ve 3. ekzonlar kodlamaktadır [7].

Adrenomedullin'in Biyosentez, Sekresyonu ve Dağılımı ADM'nin sentez ve salgılanmasındaki mekanizmalar halen tam olarak anlaşılammıştır. ADM üretiminin değişik dokularda çeşitli mekanik ve humoral faktörlerle lokal olarak kontrol edildiği düşünülmektedir. Oldukça hızlı bir şekilde üretilen ADM depolanmamakta, sentezlendikten hemen sonra salgılanmaktadır. Bununla birlikte, pankreas, endokrin hücreler ve adrenal medulla gibi belirli alanlarda depolanabildiği ileri sürülmektedir [8].

ADM pek çok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır. Adrenal bezler, hipotalamus ve ön hipofiz ADM konsantrasyonunun en yüksek olduğu dokulardır. Böbrek, akciğer, mide, barsak, özefagus, pankreas, uterus, damarlar ve kalpte de yüksek oranda ADM eksprese edilmektedir. İmmün boyama ile kardiyovasküler, solunum, renal, üreme, endokrin, nörolojik, intestinal ve immün sistemlerde de ADM belirlenmiştir [2, 9]. Vücutta hemen hemen her dokuda sentezlenebilmesi ADM'nin pek çok biyolojik aktivitede rolü olabileceğini ve ADM ekspresyonunun kontrolü için sıkı bir düzenleme sistemine gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Kardiyovasküler sistemde ADM atrium, ventriküller ve kan damarlarında üretilmektedir. Basınç/volüm artışı, mekanik stres ve hipoksinin, kardiyomiyositlerden ADM salınımını stimüle edebileceği bildirilmiştir. ADM'nin atriumlarda ventriküllere oranla daha yoğun olduğu gözlenmiştir [10]. Vasküler dokuda ADM hem endotel hem de düz kas hücreleri tarafından sentez edilip salgılanmaktadır. Hernekadar adrenal bezler en yüksek doku ADM konsantrasyonuna sahipse de endotel hücreleri adrenal beze göre 20 kat, düz kas

hücreleri ise 3-4 kat daha fazla ADM mRNA'sı eksprese etmektedirler [5].

Kardiovasküler dokular dışında akciğerler (kolumnar epitel, endotel hücreleri, kondrositler, alveolar makrofajlar), düz kas hücreleri ve böbreklerde de (glomerulus, toplayıcı kanallar, mezengial hücreler) ADM sentezlendiği gösterilmiştir. ADM ekspresyonunun yaygın dağılımı, hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde farklı roller oynayabileceğine işaret etmektedir. ADM'nin başlıca vasküler düz kas ve endotel hücreleri tarafından üretildiğinin ortaya çıkarılması ile ADM'nin vasküler tonus üzerindeki regülatör fonksiyonları, araştırmalar için temel bir hedef oluşturmuştur [11].

ADM üretimi, çeşitli fiziksel ve humoral faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), TNF- β , interlökin (IL)-1 α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin ADM üretim ve sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir [12]. Shear stres (kayma gerilimi) ve hipoksi gibi mekanik faktörlerin de vasküler ADM mRNA ekspresyonunu up-regüle ettiği bildirilmiştir [13].

Sağlıklı kişilerde ADM plazma konsantrasyonunun 1-10 pM arasında olduğu ve cinsiyet ya da yaşa bağımlı değişkenlik göstermediği bilinmektedir. ADM düzeyleri vazokonstriktör etkilere kompensatuar olarak değişmektedir. Çeşitli patolojik durumlarda plazma ADM düzeylerindeki artmanın hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu bildirilmiştir. Örneğin artmış plazma ADM düzeylerinin kalp yetmezliği, hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14].

Adrenomedullin Reseptörleri ve Sinyal İletim Yolağı

ADM, CGRP ailesinin bir üyesi olmakla birlikte CGRP gibi sadece nöral dokudan sentezlenmeyip birçok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır. ADM reseptör bağlanma bölgeleri önce sıçanlarda daha sonra insanlarda belirlenmiştir. Sıçanlarda sırasıyla kalp, akciğerler, adrenal bezler, böbrek ve santral sinir sisteminde yüksek düzeylerde bulunmuştur [15]. İnsanlarda ise mikrovasküler endotelde, saçlı deride

ve gastrointestinal immün sistemde yoğun olarak yer almaktadır [16]. ADM'nin biyolojik etkilerini CGRP1 reseptörleri ve spesifik ADM reseptörleri (ADM1 ve ADM2) aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. En iyi bilinen CGRP/ADM reseptör kompleksi kalsitonin reseptör benzeri reseptör'(CRLR) dır. CRLR, 1993'te klonlanmıştır ve 7 transmembran segmentli G protein kenetli reseptör ailesindedir. CGRP ailesi peptidlerinden ADM ve CGRP'yi bağlayabilir. Bu reseptör fonksiyonel olabilmek için hücre membranında bulunan "reseptör aktivasyonu modifiye edici protein (RAMP)" adı verilen bir proteine gereksinim duymaktadır. CRLR ve RAMP arasındaki kombinasyonun gerçek bir ADM reseptörüne karşılık geldiği anlaşılmıştır. RAMP'lar serpentin reseptör ailesinin bir üyesi olup, CRLR'nin hücre membranına tutunması, reseptör spesifitesinin, desensitizasyonunun ve ligand afinitesinin düzenlenmesi, farmakolojik selektivitesinin sağlanması ve G proteinleri ile fonksiyonel etkileşimi gibi önemli fonksiyonlara aracılık etmektedir.

Değişik RAMP'ların CRLR'ye bağlanması ligand spesifikliğinin kontrolünü sağlar. İnsanda tip 1, 2 ve 3 olmak üzere, üç farklı RAMP bulunmaktadır. Bunlar CRLR ile farklı farmakolojik üçlü kombinasyonlar oluştururlar. CRLR /RAMP1 kompleksi CGRP1 reseptör özelliği, CRLR /RAMP2 ve CRLR /RAMP3 kompleksleri ise sırasıyla ADM1 ve ADM2 reseptör özellikleri göstermektedir [17].

Adrenomedullin ve Pankreatoloji

ADM, pankreatik endokrinolojide başlıca da insülin sekresyonunda rol oynamaktadır [18]. Hem ADM hem de CRLR ve RAMP'ların pankreas adacıklarında eksprese edildikleri bildirilmiştir [19]. ADM'nin pankreasın Langerhans adacıklarında bulunduğu ve insülin sekresyonu üzerinde inhibitör etkisi olduğu çeşitli deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada 1 μ M ADM'nin izole sıçan pankreas adacığına verilmesi ile, insülin sekresyonunda % 78'lik bir inhibisyon ve siklik adenosin monofosfat (sAMP) düzeylerinde buna eşlik eden bir artışa yol açmıştır. İlginç olarak ortamda ADM'ye karşı bir monoklonal antikor bulunması, insülin sekresyonunda beş katlık bir artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla adacıklardan salgılanan ADM'nin, pankreas β hücre fonksiyonlarını

aktif bir şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir [5]. Oral glukoz testinden sonra ADM enjeksiyonunun da plazma insülin düzeylerini iki kat düşürdüğü ve buna dolaşımdaki glukoz düzeylerinde artmanın eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu da ADM'nin pankreasta insülin regülasyonundaki rolüne ve ADM'nin hiperglisemi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir [6].

ADM'nin bir diğer fonksiyonu pankreas asinar hücrelerinde amilaz sekresyonunu inhibe etmesidir [20]. ADM reseptör ekspresyonu pankreas asinar hücrelerde belirlenmemiş olmasına karşın ADM'nin inhibitör etkisine diğer reseptörlerin aracılık edebileceği öne sürülmüştür [19].

Adrenomedullin ve Diyabet

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hipergliseminin eşlik ettiği, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Yeni ilaçlar, teknolojik gelişmeler ve hastalığın nedenlerini anlamaya yönelik yapılan tüm çalışmalara karşın günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olma özelliğini korumaktadır. Etiyopatogenezini belirlemeye yönelik araştırmalar diyabetin, heterojen ve hiperglisemi ile karakterize pek çok durumu içine alan bir sendrom olduğunu ortaya koymuştur. Değişik oranlarda insülin direnci ve ilerleyici β -hücre işlev bozukluğu ile karakterize tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturmaktadır. Tip 2 DM günümüzde global epidemik bir problem haline gelmiştir. Hastalığın 2007 yılında dünya çapındaki prevalansı %6 (246 milyon kişi)'dir. Yapılan tahminlere göre 2025 yılında bu oranın %7.3'e ulaşacağı ve DM'nin 380 milyon kişiyi etkileyeceği düşünülmektedir [21].

DM, retinopati, nefropati nöropati ve ateroskleroz gibi mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar uzun süreli hiperglisemi, metabolik yolaklardaki değişiklikler ve proteinlerin enzimatik olmayan glikolizasyonları sonucu oluşmaktadır [22].

Yukarıda da belirtildiği gibi ADM oral glukoz yüklemesinden sonra insülin salınımını inhibe etmekte ve bu şekilde diyabet ve hatta diyabetik

komplikasyonların gelişimine neden olabilir [23].

Plazma ADM düzeylerinin yeterli bir şekilde kontrol altına alınamamış DM'li hastalarda sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında yükselmesi, glukozun ADM salınımındaki direkt etkisini ortaya koymaktadır [6]. Şiçanlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM'li şiçanlarda adrenal bez de değil ancak aorta da ADM ekspresyonunda artma olduğunun gösterilmesi, vasküler ADM ekspresyonunun DM'li hastalarda plazma ADM kaynaklı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Aynı çalışmada hipergliseminin ADM ekspresyonu üzerine olan etkisinin, vasküler düz kas hücrelerindeki protein kinaz C aracılı olduğu bildirilmiştir [24]. Streptozotosin (STZ) ile DM oluşturulan şiçanlarda ventriküllerde ADM sentezinde artış olduğu ve ventriküller, atrium ve torasik aortada olası ADM sekresyonunun olabileceği gösterilmiştir [25]. Diğer taraftan ADM adipoz dokuda ve iskelet kasında inflamatuvar sitokinler ve endotelin düzeyini azaltabilir ve bu şekilde glukoz alımını artırabilir [26].

Diğer taraftan, plazma glukoz ve hemoglobin A1c düzeyi yüksek olan DM'li hastalar (diyabetik nefropatisi olanlar dışında) ile sağlıklı kişilerin plazma ADM düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [27]. Plazma ADM düzeyleri ve kan glukoz düzeyleri arasındaki ilişki belirlenirken renal yetmezliği olan hastalar çıkarılmalıdır, çünkü renal yetmezliği olan hastalarda plazma ADM düzeylerinin artış gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca plazma ADM düzeyleri renal yetmezliği olan tip I diyabetik hastalarda diğer komplikasyonlu diyabetik hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum renal komplikasyonlu hastalarda afferent arterioller ve glomerul kapillerinde ADM ve RAMP2 ekspresyonu artması ile açıklanmaktadır [28].

Dolaşımdaki glukozun plazma ADM düzeyleri üzerine olan direkt etkisinin iyi belirlenememesine karşın, plazma ADM düzeyleri ve ortalama kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir [29]. Çeşitli hastalıklarda plazma ADM düzeylerindeki artmalar göz önüne alındığında [14], DM'de artmış ADM düzeylerinin koruyucu bir rol oynayabileceği ileri sürülebilir. Daha önceden yapılan araştırmalarda hipertansiyonlu hastalarda ve kronik renal yetmezliği olan hastalarda özellikle ciddi renal yetmezlikle ilişkili

şekilde plazma ADM düzeylerinde 3 kat artmanın olduğu bildirilmiştir. ADM düzeylerindeki bu artma kan basıncındaki artmayı ve sıvı retansiyonunu önlemeye yardımcı olabilir [29] ve diyabetik komplikasyonlar için kompensatuvar bir mekanizma oluşturabilir.

ADM ve Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet başlıca insülin üreten pankreas Langenhars adacık beta (β) hücrelerindeki bozulma ile karakterizedir. Çeşitli komplikasyonları olan tip 1 DM'li hastalar ve sağlıklı kişiler karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada ADM ve sAMP düzeyleri değerlendirilmiştir [30]. Plazma ADM düzeylerindeki artma sadece renal yetmezliği olan hastalarda gözlenirken, diğer komplikasyonlara sahip hastalarda normal ADM düzeyleri gözlenmiştir. ADM düzeyleri ve kreatinin klerensi arasında anlamlı ve ters bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu da böbrek fonksiyonları bozulduğunda ADM klerensinin olasılıkla azaldığının ve bunun sonucu olarak da plazma düzeylerinde artmanın olduğunu ortaya koymuştur. Böyle hipotezlerin ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü dolaşımdaki ADM'nin çoğunun böbreklerden ziyade akciğerler tarafından temizlendiği gösterilmiştir [31]. Aynı çalışmada plazma ADM düzeyleri ve hastalık süreci arasındaki ilişkinin endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan ADM düzeylerindeki değişimler olduğu öne sürülmüştür.

Plazmadaki ADM kaynağının kesin olarak bilinmemesine karşın tip 1 DM'li hastalarda glomerul kapillerindeki selektif dilatasyonun afferent arteriyoller ve glomeruldeki ADM ve RAMP2 ekspresyonunun up-regüle edilmesine ve sonrasında NO salınımındaki artmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir [28]. Bu bulgu plazma ADM düzeylerindeki herhangi bir değişimden bağımsız olarak lokal olarak üretilen ADM'nin parakrin kontrol ile vazodilatasyon oluşturabileceğini destekleyen bir bulgudur. ADM aynı zamanda retinopati patogenezinde de rol oynayabilir [32]. ADM'nin vasküler sistemde de üretildiği bilindiği için, damar hasarından kaynaklanan endotelial aktivasyon, plazma ADM düzeylerindeki artma ile açıklanabilir. Diğer bir olasılık ADM'nin endotel hücreleri için bir hayatta kalma (survival) faktörü olarak rol oynamasıdır, böylece plazma ADM düzeyindeki artmalar endotel

hasarının üstesinden gelebilir [33]. DM'li hastalarda ADM ve sAMP düzeyleri arasındaki anlamlı pozitif ilişki, ADM'nin aşırı vazokonstriksiyonu ve damar hasarını önlemek ve natriürezisi artırmak için düzenleyici bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir [29, 34, 35].

Tüm bu bulgular plazma ADM düzeylerindeki artmanın tip 1 DM'nin nedeninden çok sonucu olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü ADM ve DM arasındaki direkt ilişkiyi gösteren bulgular yetersizdir. Plazma ADM düzeyleri arasında herhangi bir farkın bulunmadığı hipoglisemik ve hiperglisemik hastalarda da bu karşılaştırmalar yapılmalıdır.

Adrenomedullin ve Tip 2 Diyabet

Çeşitli araştırmalarda plazma ADM düzeylerindeki artma ve bunun diyabetik komplikasyonlardaki rolü üzerine çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada plazma ADM düzeylerinin tip 2 DM'de arttığı, ancak bunun dolaşımdaki glukoz düzeyleri ile korele olmadığı bildirilmiştir. Ancak artmış ADM düzeyinin çeşitli diyabetik komplikasyonlar ve diyabetik nefropati ve retinopati şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Serum kreatinin düzeyi, sistolik kan basıncı ve üriner protein atılımının da ADM düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ADM düzeyleri, bu şekilde mikroanjyopati gelişimi ile de ilişkili olabilir [36].

Başka bir çalışmada bir ilaç ile tedavi alan ve bu sırada insülin bağımsız diyabet gelişen hasta grubunda yapılmıştır. Bu hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek ADM düzeyleri göstermiştir.

ADM düzeylerinin bu derece yüksek olmasının kaynağı bilinmemesine rağmen, bu çalışmanın sonuçları hiperglisemik hastaların daha yüksek ADM düzeylerine sahip olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Aynı çalışmada insan tip 2 DM'ini taklit eden bir deneysel model olan obez spontan hipertansif sıçan modeli kullanılarak ADM'nin kan glukoz modülasyonu üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Sentetik ADM sıçanlara ya serum fizyolojik içinde çözünmüş şekilde ya da ADM'ye karşı bir monoklonal antikor ile enjekte edildikten sonra, glukoz tolerans testi yapılmıştır. ADM enjeksiyonu DM'li

sıçanlarda kan glukoz düzeylerini daha fazla artırırken, antikor uygulanan sıçanlarda kan glukoz düzeyleri etkili bir şekilde azalmış ve hatta kontrol grubuna göre daha da azalmış ve DM'li sıçanlarda postprandial geri dönüşü iyileştirmiştir [37].

Tüm bu veriler ADM'nin tip 2 DM'de nedensel bir faktör olabileceği ve glisemik kontrol üzerine negatif bir etkisi olma olasılığını artırmaktadır. ADM'nin tip 2 DM'ye neden olabileceği olasılığını daha da araştırmak için ADM'nin insülin sekresyonu üzerine etkisi değerlendirilmelidir. ADM'nin insülin dengesi ile ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. İnsülin direnci ve plazma midregional ADM düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardır [38]. Akut hiperinsülinemide plazma ADM düzeylerinin arttığı da bildirilmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda artmış insülin üretimine plazma ADM düzeylerindeki artmanın eşlik ettiği ve serum insülin ve plazma ADM düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, pankreatik adacıklardan insülin ile stimüle edilen ADM üretimindeki artmanın insülinin azalmış vazodilatör etkisini kompanse eden bir yanıt olduğu ve bu şekilde arteriyel hipertansiyona karşı bir koruyucu olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [39].

Son zamanlarda oksidatif stresin ADM ekspresyonu üzerine etkisi de çalışılmaya başlanmıştır. Sağlıklı ve hipertansif hastalarda plazma ADM ve 8-epiprostaglandin F₂α (8-epi-PGF₂α; bir oksidatif stres belirteci) düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada hipertansif hastalarda hem ADM hem de 8-epi-PGF₂α düzeylerinin artmış olduğu ve 8-epi-PGF₂α düzeylerinin tip 2 DM'li hipertansif hastalarda ADM düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [40]. Oksidatif stresin endotel ve vasküler düz kas hücrelerinden ADM mRNA ekspresyon ve sekresyonunu stimüle edebileceği bilinmektedir. Sürekli ADM eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı ve insülin sinyalizasyonunu bozarak insülin direncine neden olduğu anjiyotensin II uygulanan bir fare modelinde gösterilmiştir. Anjiyotensin II, oksidatif stres ve hipertansif koşulları indükleyebilir. Anjiyotensin II'nin insülin duyarlılığını ADM'si silinmiş heterozigot farelerde yabancı farelerden daha fazla azalttığı bildirilmiştir. Bu bulgu da endojen ADM'nin oksidatif stres ile indüklenen insülin direncine karşı

etki edebileceğini ve antioksidan etkisi aracılığı ile organ hasarına karşı koruma sağlayabileceğini ortaya çıkarmaktadır [41].

ADM ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki etkileşimler oldukça dinamik ve kompleks yapıdadır. Zayıf metabolik kontrol ve artmış ADM düzeyleri arasındaki ilişki hakkında çelişkili bulgular ileri sürülmesine karşın, genellikle plazma ADM düzeylerinin oksidatif stres, akut hiperinsülinemi ve endotel hasarına neden olan diğer risk faktörleri ile pozitif şekilde ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Plazma ADM düzeylerindeki artışın nedenlerini anlamaya yönelik olarak daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇLAR

ADM ve diyabet arasındaki ilişkinin belirlenmesinde yanıtlanması gereken iki önemli soru bulunmaktadır. İlki, diyabetik hastalarda plazma ADM düzeylerindeki artışa neden olan sebepler nelerdir ve dolaşımdaki yükselmiş ADM'nin kaynağı nedir? Hangi stres ya da uyarılar bunda rol oynar? İkincisi, ADM düzeylerindeki artma glisemik durumu kötüleştirir mi ve çeşitli diyabetik komplikasyonlar ile sonuçlanabilir mi?

Bu sorular bazında çok sayıda çalışma başlatılmıştır. Diyabetik komplikasyonlar ve plazma ADM düzeylerindeki artış arasındaki ilişki belirlenmiştir. Plazma ADM düzeylerinin tip 1 DM'li hastalarda başlıca renal yetmezlik ve retinopati ile ilişkili olduğu bildirilmesine karşın, hiperglisemi ile korelasyon hala tam olarak açık değildir ve ileri araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Diğer taraftan, tip 2 DM'li hastalarda plazma ADM düzeyleri daha çok sayıda komplikasyon ile ilişkilidir. Plazma ADM düzeylerindeki artma akut hiperinsülinemi, oksidatif stres ve endotel hasarına neden olabilir. Bu uyarılar vasküler endotel ve pankreatik adacıklardan ADM üretimini artırır. Böyle bir artma hastalık ve insülin direncinin başlangıcını tetikleyen nedensel bir faktör olabilir. ADM düzeylerindeki kontrollü azalma, hiperglisemiyi düzeltebilir. ADM'nin diyabetteki nedensel rolünü anlamak için genetik değişkenlikler de değerlendirilebilir. Son zamanlarda yapılan bir

çalışmada ADM genindeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile disglisemi gelişimi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir [42]. Diğer çeşitli çalışmalarda da plazma ADM düzeylerinin ADM genindeki SNP'ler ile, IL-6 ve adiponektin SNP'leri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir [43-45].

Gelecekte ADM düzeylerinin regülasyonu diyabetli hastalarda glisemi kontrolünde bir anahtar olabilir ve bu durum ileri araştırmaları gerektirebilir.

KAYNAKLAR

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60.
2. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;194(2):720-5.
3. Sakata J, Shimokubo T, Kitamura K, Nakamura S, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;195(2):921-7.
4. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS letters.* 1994;338(1):6-10.
5. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;201(3):1160-6.
6. Julian M, Cacho M, Garcia MA, Martin-Santamaria S, de Pascual-Teresa B, Ramos A, Martínez A, Cuttitta F. Adrenomedullin: a new target for the design of small molecule modulators with promising pharmacological activities. *European journal of medicinal chemistry.* 2005;40(8):737-50.
7. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microscopy research and technique.* 2002;57(1):3-13.
8. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, Matsuoka H. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension.* 1994;24(5):600-4.
9. Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, Yamashita A, Sumiyoshi A, Asada Y. Immunohistological localization and possible functions of adrenomedullin. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2003;26 Suppl:S33-40.
10. Nishikimi T, Yoshihara F, Mori Y, Kangawa K, Matsuoka H. Cardio-protective effect of adrenomedullin in heart failure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2003;26 Suppl:S121-7.
11. Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and diabetes. *World journal of diabetes.* 2014;5(3):364-71.
12. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications.* 1995;207(1):25-32.
13. Chun TH, Itoh H, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Doi K, Inoue M, Masatsugu K, Korenaga R, Ando J, Nakao K. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension.* 1997;29(6):1296-302.
14. Cheung BM, Tang F. Adrenomedullin: exciting new horizons. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery.* 2012;6(1):4-17.
15. Owji AA, Smith DM, Coppock HA, Morgan DG, Bhogal R, Ghatei MA, Bloom SR. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology.* 1995;136(5):2127-34.
16. Hagner S, Stahl U, Knoblauch B, McGregor GP, Lang RE. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. *Cell and tissue research.* 2002;310(1):41-50.
17. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, Muff R, Fischer JA, Foord SM. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacological reviews.* 2002;54(2):233-46.
18. Lopez J, Cuesta N. Adrenomedullin as a pancreatic hormone. *Microscopy research and technique.* 2002;57(2):61-75.
19. Zudaire E, Cuttitta F, Martinez A. Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regulatory peptides.* 2003;112(1-3):121-30.
20. Tsuchida T, Ohnishi H, Tanaka Y, Mine T, Fujita T. Inhibition of stimulated amylase secretion by adrenomedullin in rat pancreatic acini. *Endocrinology.* 1999;140(2):865-70.
21. Tahrani AA, Piya MK, Kennedy A, Barnett AH. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. *Pharmacology & therapeutics.* 2010;125(2):328-61.
22. Wu JT. Review of diabetes: identification of markers for early detection, glycemic control, and monitoring clinical complications. *Journal of clinical laboratory analysis.* 1993;7(5):293-300.
23. Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJ. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & therapeutics.* 2004;103(3):179-201.
24. Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochemical and biophysical research communications.* 1999;258(2):453-6.
25. Tang F, Hwang IS, Wong MP, Li YY. Adrenomedullin gene expression and peptide levels in the heart and blood vessels of streptozotocin-diabetic rats. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2007;39(1):3-8.
26. Liao SB, Wong PF, Cheung BM, Tang F. Effects of adrenomedullin on tumour necrosis factor alpha, interleukins, endothelin-1, leptin, and adiponectin in the epididymal fat and soleus muscle of the rat. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2013;45(1):31-7.

27. Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S, Fujimoto S, Eto T. Plasma adrenomedullin levels in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(2):253-4.
28. Hiragushi K, Wada J, Eguchi J, Matsuoka T, Yasuhara A, Hashimoto I, Yamashita T, Hida K, Nakamura Y, Shikata K, Minamino N, Kangawa K, Makino H. The role of adrenomedullin and receptors in glomerular hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney international*. 2004;65(2):540-50.
29. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(5):2158-61.
30. Garcia-Unzueta MT, Montalban C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA. Plasma adrenomedullin levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. *Diabetes care*. 1998;21(6):999-1003.
31. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life sciences*. 1999;64(26):2505-9.
32. Ruzicka E, Toth M, Tulassay Z, Somogyi A. Adrenomedullin and diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001;17(5):321-9.
33. Kato H, Shichiri M, Marumo F, Hirata Y. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1997;138(6):2615-20.
34. Shimosawa T, Shibagaki Y, Ishibashi K, Kitamura K, Kangawa K, Kato S, Ando K, Fujita T. Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*. 2002;105(1):106-11.
35. Kato J, Tsuruda T, Kita T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(12):2480-7.
36. Nakamura T, Honda K, Ishikawa S, Kitamura K, Eto T, Saito T. Plasma adrenomedullin levels in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: close relationships with diabetic complications. *Endocrine journal*. 1998;45(2):241-6.
37. Martinez A, Elsasser TH, Bhathena SJ, Pio R, Buchanan TA, Macri CJ, Cuttitta F. Is adrenomedullin a causal agent in some cases of type 2 diabetes? *Peptides*. 1999;20(12):1471-8.
38. Lim SC, Morgenthaler NG, Subramaniam T, Wu YS, Goh SK, Sum CF. The relationship between adrenomedullin, metabolic factors, and vascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1513-9.
39. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Urakawa H, Morioka K, Kitagawa N, Tanaka T, Araki-Sasaki R, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Acute hyperinsulinemia is associated with increased circulating levels of adrenomedullin in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2002;147(1):71-5.
40. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Maruyama N, Morioka K, Kitagawa N, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased oxidative stress is associated with elevated plasma levels of adrenomedullin in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(5):1642-3.
41. Xing G, Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, Itakura K, Qingyou X, Asano T, Ando K, Fujita T. Angiotensin II-induced insulin resistance is enhanced in adrenomedullin-deficient mice. *Endocrinology*. 2004;145(8):3647-51.
42. Ong KL, Tso AW, Leung RY, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Cheung BM, Lam KS. A genetic variant in the gene encoding adrenomedullin predicts the development of dysglycemia over 6.4 years in Chinese. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(3-4):353-7.
43. Cheung BM, Ong KL, Tso AW, Leung RY, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KS. Plasma adrenomedullin level is related to a single nucleotide polymorphism in the adrenomedullin gene. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(4):571-7.
44. Wong HK, Ong KL, Leung RY, Cheung TT, Xu A, Lam TH, Lam KS, Cheung BM. Plasma level of adrenomedullin is influenced by a single nucleotide polymorphism in the adiponectin gene. *PLoS one*. 2013;8(8):e70335.
45. Wong HK, Ong KL, Leung RY, Lam TH, Thomas GN, Lam KS, Cheung BM. A single nucleotide polymorphism of interleukin-6 gene is related to plasma adrenomedullin levels. *Clinical endocrinology*. 2013;79(4):504-9.