

## Bölüm 4

# ADROPİN; KALP DAMAR SAĞLIĞI İÇİN YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ

Gülsün MEMİ<sup>1</sup>

### Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın ölüm ve sakatlık nedenlerinden biridir <sup>1</sup>. Literatürde kalp ve damar sağlığını geliştirme ve hastalıklarının tedavisi için yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Kardiyovasküler sistem sağlığının göstergeleri olarak lipid profili, troponinler, natriüretik peptidler gibi plazma biyobelirteçlerine veya metabolik hastalıkların varlığına bakılmaktadır. Kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyen temel sorunlar başta obezite, insülin direnci ve enerji dengesindeki bozukluklar olarak sıralanabilir.

Kumar ve arkadaşlarının keşfettiği<sup>2</sup> yeni bir peptid olan adropin hakkında yapılan çalışmalar; kardiyovasküler hastalıklar ve genelde eşlik eden hastalıklarda adropinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, düşündürmektedir.

### Adropin Yapısı ve Etki Mekanizması

Adropin, beyin ve karaciğerde bulunan enerji homeostazis ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan, 76 amino asit dizilimine sahip, protein yapıda bir hormondur. Latince ‘aduro’ yani ateşe vermek, yakmak anlamlarına gelen kelimesi ile ve yağ (katı veya sıvı) anlamına gelen ‘pinquis’ kelimelerinden oluşmaktadır <sup>3</sup>.

Adropinin insan, fare ve sıçandaki gen dizilimi tamamen aynıdır. Domuz Enho geninden klonlanan adropin ise insan adropin yapısına %98-99 oranında benzerlik gösterir <sup>4</sup> (Şekil 1). Temel olarak karaciğer tarafından salgılanan adropin, bir dizi dokuda metabolik homeostazı düzenleyen, sentezi ve sekresyonu beslenmeyle düzenlenen bir hormondur. Adropin sekresyonu, açlık ve diyetdeki mikrobeyinler tarafından düzenlenmektedir. Enerji homeostazı ve metabolik düzenlenmede de fizyolojik olarak rol almaktadır <sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji ABD. glnsmemi@gmail.com

gin şekilde azalttığı gözlenmiştir <sup>33</sup>. Obez çocuklarda adropin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir <sup>34</sup>. Başka bir çalışmada adropin seviyeleri ve kalp yetmezliği şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunurken ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon gösterildi <sup>32</sup>.

Adropin yoksunluğu yağ kütlesinin artışı ile ilişkilendirilmektedir. Deneysel olarak farelerde uygulanan adropin yoksunluğunun vücut yağ oranında %50 düzeyinde artış olduğu gözlenmektedir <sup>5</sup>. Kilolu bireylerde adropin düzeyinin normal kiloya sahip bireylerden daha düşük olduğunu gösteren çok sayıda çalışmayla adropin ve yağ kütlesi arasındaki negatif ilişki desteklenmektedir <sup>35; 36</sup>.

Kardiyak hastalıklar için risk değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılan biyobelirteçlerle adropin ilişkisini inceleyecek olursak, öncelikle C-reaktif protein düzeyi ile adropin düzeyleri arasında da negatif bir korelasyon gösterilmektedir <sup>18</sup>. Yine diyabete bağlı artan tümör nekroz faktör-alpha (TNF- $\alpha$ ) ve kalp total oksidan düzeyleri adropin tedavisiyle ilişkili olarak azalma gösterilmektedir <sup>37</sup>. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyokard infarktüsü tanısında sıklıkla kullanılan troponin-I ile birlikte adropin düzeylerinin de tanıda kullanılabileceği gösterilmektedir <sup>38</sup>.

## SONUÇ

Adropin fonksiyonları üzerine bugüne kadar yapılan çalışmalar, adropinin obezite, kardiyovasküler ve karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Beslenmeyle ilişkili olarak düzenlenen ve birçok dokuda metabolik homeostazisi düzenleyen adropinin, yukarıda bahsedilen çalışmalar ışığında, damar endoteli ve kardiyovasküler sağlık durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. SA Doppler, MA Deutsch, R Lange, M Krane,. Cardiac regeneration: current therapies-future concepts. J Thorac Dis. 2015, Cilt 5, s. 683-697.
2. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab. 2008, 8, s. 468-481.
3. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. Clinica Chimica Acta., 2016, Cilt 453, s. 107-113.

4. SP Wang, YL Gao, G Liu, D Deng, RJ Chen, YZ Zhang, LL Li, QQ Wen, YQ Hou, ZM Feng, ZH Guo. Molecular cloning, characterization and expression of the energy homeostasis-associated gene in piglet. *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2015, Cilt 16, 6, s. 524-532.
5. K Kumar, K Ganesh, J Zhang, S Gao, J Rossi, HH Halem, MD Culler, RL Mynatt, AA Butler. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity* (Silver Spring, Md.). 20, 2012, 7, s. 1394-1402.
6. Kuhla A, ve diğerleri. Lifelong caloric restriction reprograms hepatic fat metabolism in mice . *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014, Cilt 69, 8, s. 915-922.
7. Sayin O, Tokgoz Y ve Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014, Cilt 27, 5-6, s. 479-484.
8. Wong, CM, ve diğerleri. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J Biol Chem.* 2014, Cilt 289, 37, s. 25976-25986.
9. Gao, S, ve diğerleri. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes.* 2014, Cilt 63 , 10, s. 3242-3252.
10. Noriega, LG, ve diğerleri. Aurwex, CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. *EMBO Rep.* 2011, Cilt 12, 10, s. 1069-1076.
11. Kleiner, S, ve diğerleri. PPAR{delta} agonism activates fatty acid oxidation via PGC-1{alpha} but does not increase mitochondrial gene expression and function. *J. Biol. Chem.* 2009, Cilt 284, 28, s. 18624-18633.
12. Sugden, MC ve Holness, MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003, Cilt 284, 5, s. E855-E862.
13. Lovren, F, ve diğerleri. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010, 122, s. S185-S192.
14. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Kocaman N, Citil C, Kendir Y. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2013, Cilt 180, s. 73-81.
15. Editorial. Adropin: A new regulatory peptide in cardiovascular endocrinology. *Regulatory Peptides.* 2014, Cilt 190-191, s. 41-42.
16. Aydin, S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 2014, Cilt 56, s. 94-110.
17. W Lian, X Gu, Y Qin, X Zheng. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med.* 2011, Cilt 50, s. 1523-1527.
18. L Wu, J Fang, L Chen, Z Zhao, Y Luo, C Lin. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014, Cilt 52, 5, s. 751-8.
19. Sato, K, ve diğerleri. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. *Int J Mol Sci.* 2018, 19.
20. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013, Cilt 61, 8, s. 1161-4.
21. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regulatory Peptides.* 2014, Cilt 190-191, s. 46-49.
22. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan HL, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *J Pediatr.* 2013, Cilt 163, 4, s. 1122-6.

23. Coskun U Oruc, Yunus E Akpınar, ve diğerleri. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2017, Cilt 1(55), 1, s. 139-144.
24. Vázquez-Rey, E ve Kaski, JC. Cardiovascular syndrome X and endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol.* 2003, Cilt 56, 02, s. 181-92.
25. Altamimi, TR, ve diğerleri. Adropin regulates cardiac energy metabolism and improves cardiac function and efficiency. *Metabolism.* 2019, 98, s. 37-48.
26. Thapa, D, ve diğerleri. Adropin treatment restores cardiac glucose oxidation in pre-diabetic obese mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2019, 129, s. 174-178.
27. S Aydın, T Kuloğlu, S Aydın, M Kalaycı, M Yılmaz, T Çakmak, MN Eren. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides.* 2014, Cilt 58, s. 91-7.
28. S Yolbas, M Kara, M Kalayci, Ahmet Yildirim, B Gundogdu, S Aydın, SS Koca. ENHO gene expression and serum adropin level in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med.* 2018, Cilt 27, 12, s. 1637-1641.
29. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010, Cilt 28, 56, s. 1113-32.
30. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, Fan L. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014, Cilt 52, 5, s. 751-8.
31. Kalkan AK, Cakmak HA, Erirturk M, Kalkan KE, Uzun F, Tasbulak Ö, Diker VÖ, Aydın S, Celik A. Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia. *Arq Bras Cardiol.* 2018, Cilt 111, 1, s. 39-47.
32. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med.* 2011, Cilt 50, 15, s. 1523-27.
33. Gao S, Ghoshal S, Zhang L, Stevens JR, McCommis KS, Finck BN, Lopaschuk GD, Butler AA, The peptide hormone adropin regulates signal transduction pathways controlling hepatic glucose metabolism in a mouse model of diet-induced obesity, *J Biol Chem.* 2019, Cilt 6;294(36), s.13366-13377
34. Çiçek, H. Obez çocuklarda erken kardiyovasküler risk belirteçleri olarak adropin, asimimetrik dimetil arjinin, simetrik dimetil arjinin ve n-monometil-l-arjinin düzeyleri. basım yeri bilinmiyor : Sakarya Üniversitesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2020.
35. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Met.* 2012, Cilt 97, 10, s. 3783-91.
36. Zhang H, Jiang L, Yang YJ, Ge RK, Zhou M, Hu H, ve diğerleri. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss. *Sci Rep.* 2017, Cilt 7, 1, s. 17717.
37. Mohamed FHM. diyabetik sıçanlarda sistemik adropin uygulamasının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri. Gazi Üniversitesi Doktora tezi. Ağustos 2020.
38. S Aydın, T Kuloglu, S Aydın, M Kalayci, M Yılmaz, T Çakmak, M N Eren. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides.* 2014, 58, s. 91-7.