

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYOLOJİ ABD



**ARTMIŞ SERUM REZİSTİN DÜZEYLERİNİN
KORONER ARTER HASTALIĞININ VARLIĞI
VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ**

(KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ)

DR. ÜMİT YAŞAR SİNAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZERRİN YİĞİT

İSTANBUL 2013

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYOLOJİ ABD



**ARTMIŞ SERUM REZİSTİN DÜZEYLERİNİN
KORONER ARTER HASTALIĞININ VARLIĞI
VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ**

(KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ)

DR.ÜMİT YAŞAR SİNAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZERRİN YİĞİT

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini anlayış ve özveri ile aktaran değerli hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen hocam Prof Dr. Deniz Güzelsoy ve Prof.Dr. Zerrin Yiğit'e, kardiyoloji pratiğinde çok şey öğrendiğim, asistanlığım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Kadriye Kılıçkesmez, Doç. Dr. Murat Başkurt, Doç. Dr. Işıl Uzunhasan, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Yıldız, Uzm. Dr. Uğur Coşkun, Uzm. Dr. Cem Bostan, Uzm. Dr. Okay Abacı ve Uzm. Dr. Cüneyt Kocaş'a teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Doç. Dr. Ayşem Kaya olmak üzere tez çalışmamda bana verdikleri yardım ve destekten dolayı İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Biyokimya Lab. Çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren ve hayatımı güzelleştiren annem, babam, ablalarım ve biricik eşime teşekkür ederim.

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde güzel günler geçirmeme neden olan başta Dr. Veysel Oktay, Dr. İsmail Polat Canbolat, Dr. Onur Baydar ve Dr. Gürkan İmre olmak üzere tüm arkadaş ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.....

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	36
İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	41
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

- AMP:** Adenozin Monofosfat
ASP: Adipsin ve Asilasyon Uyarıcı Protein
AKS: Akut Koroner Sendrom
Apo A1: Apolipoprotein A1
Apo B: Apolipoprotein B
ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
bFGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
CRP: C Reaktif Protein
Cx: Sirkumflex Arter
DM: Diyabetes Mellitus
GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT: Hipertansiyon
IFN- γ : Interferon Gama
INF- α : Interferon Alfa
IL-1: Interlökin 1
IL-6: Interlökin 6
Iv: Intravenöz
ICAM: Hücrelerarası Adezyon Molekülü
IGF-1: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü 1
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp(a): Lipoprotein a
LAD: Sol Ön İnen Arter
LMCA: Sol Ana Koroner Arter
MHC-2: Majör Doku Uyum Kompleksi
MCSF-1: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör 1
MI: Myokard İnfarktüsü
MAPK: Mitozu Aktive Edici Kinaz
mRNA: Haberci Ribonükleik Asit

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein 1
NO: Nitrik Oksit
NSTEMI: ST Segment Yükselmesiz Myokard İnfarktüsü
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDAY: Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirtileri
PAI-1: Plazminojen Aktivatörünün İnhibitörü 1
PPAR- γ : Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör Gama
RAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RCA: Sağ Koroner Arter
SAP: Stabil Angina Pektoris
TEKHARF: Türkiye Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
TF: Doku Faktörü
USAP: Unstabil Angina Pektoris
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Rezistin, RSTN geni tarafından üretilen, peptid yapıda, sisteinden zengin sekrete protein (RELM) ailesine ait bir hormondur. İlk kez fare modellerinde obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili hormon olarak tanımlanmıştır. Farelerde ve sıçanlarda adiposit olarak adlandırılan yağ hücrelerinden salgılanırken, insanlarda ve tavşanlarda periferik kan ve kemik iliğindeki mononükleer fagositer sistem hücreleri (monosit ve makrofaj) tarafından salgılanır. Yüksek rezistin plazma düzeyleri koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda stabil angina pectoris (SAP), unstabil angina pectoris (USAP) ve ST segment yükselmesiz myokard infarktüsü (NSTEMI) tanısıyla koroner anjiyografi endikasyonu almış, çalışmaya uygun olan hastalarda KAH'nın varlığı ve ciddiyeti ile serum rezistin düzeyleri arasındaki ilişki saptanmaya çalışıldı. Koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyeti Gensini skoru ile hesap edildi.

214 olgunun dahil edildiği çalışmada koroner anjiyografi işlemi öncesi tüm hastalardan serum rezistin seviyesi ölçümü için venöz kan örneği alındı ve koroner anjiyografi sonuçları Gensini skorlama sistemine uygun şekilde belirlendi.

Sonuç olarak yüksek serum rezistin düzeyi ile KAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ($p=0.010$). Ayrıca serum rezistin düzeyi anjiyografik olarak KAH ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile korelasyon gösterdi ($p=0.010$, $\rho(\text{rho})=0,360$). Ancak patolojik koroner arter hastalığı ciddiyeti ile serum rezistin düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Çalışma örneklemini az olsa da bu çalışma, serum rezistin düzeylerinin KAH öngermek için uygun bir parametre olduğunu gösteren diğer çalışmalara destek olacak niteliktedir.

SUMMARY

Resistin which is derived by gene of RSTN, belongs to a family cysteine- rich secretory proteins called resistin- like molecules (RELM). It was first characterized in murine models as a hormone associated with obesity and insulin resistance. While resistin is secreted from adiposits in murine and rat models, monosits and the machrophages are the sources of resistin in humans and rabbits. The increased serum resistin levels are associated with coronary artery disease and the risk of cardiovascular death. Our study population was consisted of the coronary artery disease patients who were chosen for coronary angiography for stable angina pectoris (SAP), unstable angina pectoris (USAP) and myocardial infarction without ST segment elevation (NSTEMI) and were suitable for the study and we aimed to investigate relationship between the severity of coronary artery disease calculated by the Gensini scoring system and serum resistin levels.

214 patients were included in the study and before the coronary angiography procedure, blood samples were taken for the measurement of serum resistin level and the results of coronary angiography was scored according to the Gensini scoring system.

In conclusion we established a statistical significant correlation between serum resistin levels and coronary artery disease ($p=0.010$). Also the serum resistin levels were correlated with Gensini score which shows the severity of coronary artery disease angiographically ($p=0.010$, $\rho(rho)=0,360$). Bu we found no correlation between serum resistin level and pathological severity of coronary artery disease.

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arter yatağında yağlı çizgilenmelerle başlayıp ilerleyen süreçte obstrüksiyon nedeniyle koroner kan akımında azalma ve myokard iskemisi oluşturan aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir (1).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nin hazırladığı ölüm nedenleri listesinde koroner arter hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2).

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) endüstriyel batı toplumlarında olduğu gibi ülkemizde de başlıca ölüm nedenidir (3,4). Yapılan araştırmalar toplumumuzda koroner arter hastalığı prevalansının ve koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin Batı Avrupa ülkelerine ve Amerika Birleşik Devletlerine göre 2-3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (5,6). Resmi veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'nin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (7). Erkeklerde koroner arter hastalığı sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon, sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir (8-10).

Koroner arter hastalığını önlemek için risk faktörlerini azaltıcı önlemler alınmaktadır. Dislipideminin düzeltilmesi, tansiyonun düşürülmesi, sigaranın kesilmesi ile koroner olayların azaldığı gözlenmiştir. Hormon replasman tedavisi ise erken dönemde koroner riski arttırmaktadır. Koroner risk faktörlerinin erken yaşta görülen koroner arter hastalığıyla ilişkisi daha kuvvetliken, geç yaşta görülen koroner arter hastalığında ise klasik risk faktörleri ile ilişki daha zayıftır (11).

Yapılan çalışmalar yağ dokusunun yalnızca enerji depolayan bir organ olmadığı, bunun yanı sıra enerji homeostazında ve metabolizmasında önemli rol oynayan endokrin bir organ olduğu gösterilmiştir (12,13). Yağ dokusundan adipokinler; adipositokinler olarak adlandırılan leptin, rezistin, adiponektin, tümör nekrozis faktör gibi bir takım sekretuar proteinler sentezlenir ve salınır (14). Obezite günümüzde hipertansiyon ve ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak dikkat çekmektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin KVH, diyabet ve kanser gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimi açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (15).

Rezistin, RSTN geni tarafından üretilen, peptid yapıda, sisteinden zengin sekrete protein (RELM) ailesine ait bir hormondur (16-19). Ayrıca ADSF (Adipose Tissue-Specific Secretary Factor) ve FIZZ3 (Found in Inflammatory Zone) olarak da adlandırılır (19). İlk kez fare modellerinde obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili hormon olarak tanımlanmıştır (16). Farelerde ve sıçanlarda adiposit olarak adlandırılan yağ hücrelerinden salgılanırken, insanlarda ve tavşanlarda periferik kan ve kemik iliğindeki mononükleer fagositer sistem hücreleri (monosit ve makrofaj) tarafından salgılanır(16-19).

Farelerde adipositler tarafından salgılanan rezistin, myosit, hepatosit ve adipositleri etkileyerek insülin sensitivitesini azaltır. Böylece bu hücrelerde insülin rezistansı meydana gelir. İnsülin rezistansı hepatositlere glukoz up-take'ni azaltıp glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır. Sonuçta kan glukoz düzeyi artar. İnsülin rezistansı ayrıca pro-inflamatuar bir ortam yaratarak ateroskleroz oluşmasını ve ilerlemesini hızlandırır (20). İnsan rezistini aterosklerotik plaktaki mononükleer fagositer sistem hücreleri tarafından da eksprese edilir. Özellikle proinflamatuar sitokinler ve endotoksin insan mononükleer fagositer sistem hücrelerindeki resistin sentezini ve salgılanmasını belirgin derecede artırır. Yüksek rezistin plazma düzeyleri koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir(19,21).

Gensini skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Gensini skoru, koroner arterdeki darlığın derecesi ve bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplanır.

Son 10–15 yıl içinde toplumumuzdaki KVH ile ilgili çeşitli risk faktörlerinin durumu (kan lipitleri, genetik faktörler, inflamasyon belirteçleri, metabolik sendrom, obezite, sigara alışkanlığı gibi) ayrıntılı bir şekilde belirlenmiştir. Rezistin gibi adipokinlerin düzeyleri ile ilgili sağlıklı bireylere ve KVH grubuna ait geniş bir çalışma grubunu içeren sistematik bir çalışma ve veri yoktur. Biz de çalışmamızda koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre rezistin düzeyinin yüksek olup olmadığını ve koroner arter hastalığının ciddiyetini

gösteren Gensini skoru ile rezistin düzeyi arasında da bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

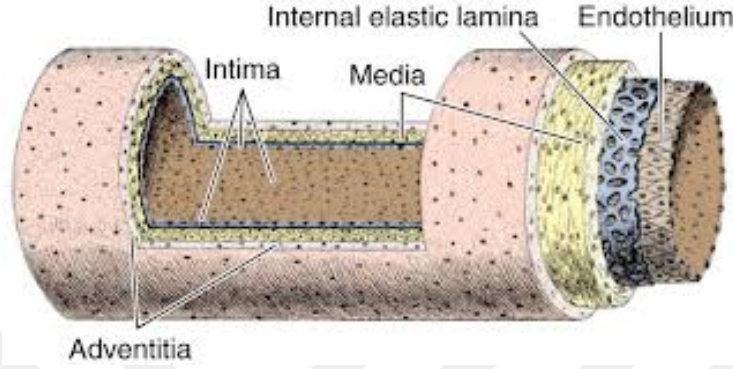
ATEROSKLEROZ VE KORONER ARTER HASTALIĞININ OLUŞUMU

Arter Duvarı Anatomisi (Şekil-1)

Sağlıklı arter; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen histolojik olarak farklı, üç ayrı katmandan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve interna bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamanın yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membranı çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. En küçük atardamarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise iletken arterler olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır.

İntima kalınlığında artışa bağlı yastıkçıklar arteriyel ağacın dallanma noktalarında bulunur. Burada endotel tabakasında permeabilite artmıştır ve proliferasyon hızı daha yüksektir. İntima kalınlaşmıştır ve düz kas hücreleri daha yüksek hızla proliferasyon olmaktadır. Bu bölgeler hücre bölünmesi ve doku yenilenmesi açısından önemli bölgelerdir ve vasküler

kök hücreleri içerirler. Artmış hemodinamik zorlanmaya karşı doku yanıtını yansıtırlar, çünkü çoğunlukla akımın bozulduğu bölgelerde bulunurlar. Aterosklerotik lezyonların anatomik dağılımı ile intimal yastıkçıkların dağılımı aynıdır (22).



Şekil 1. Arter Duvar Anatomisi.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarları düzenli bir şekilde tutmaz; fokal tutulum özelliği gösterir. İleri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülse de, ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklar ile karakterizedir. Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa farklılık gösterir. Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik belirti ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta çatlak gelişmesi ya da plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir (23).

Aterosklerozun Histopatolojisi (Şekil-3)

Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağlıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

Tip 1 lezyon; monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşur.

Tip 2 lezyon ise çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan *yağlı çizgilenmelerdir*.

Daha da açık bir şekilde tanımlamak gerekirse, yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid yüklü makrofajın intimal birikimi ile oluşurlar ve bunlara *köpük hücreleri* de denir.

Tip 3 lezyonlar ise ilaveten az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip 1–3 lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridirler ve klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 lezyonlarda ise endotel altında, lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler ortamda bulunan lipidler bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar.

Tip 5 lezyonlarda ise yoğun bir bağ dokusu birikimi görülür ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır.

Tip 6 lezyonlar ise komplike olmuş plaklardır. Genel olarak iskemik kalp hastalarında bulunan plaklar, sayılan tüm bu morfolojik özellikleri sergilerler (23).

Ateroskleroz Patogenezi (Şekil-2)

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili bugüne dek birçok teori öne sürülmesine rağmen en fazla kabul gören hipotez, endotel harabiyetinin ya da fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği hipotezidir. Plak oluşumunda ilk basamak, aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal boşluğa geçmeleridir. Subendotelyal boşlukta lipoprotein birikimi ile lipoproteinlerin modifiye edilebilecekleri ve kümelenecekleri bir mikro çevre oluşur. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır; böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar. Modifikasyon enzimatik yollarla olabileceği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve VCAM-1 (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1) ekspresyonuna neden olur. VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. Modifiye olan lipoproteinler daha aterojenik hale gelirler (24,25). Hiperkolesterolemi gibi pro-aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında, subendotelyal intima tabakasındaki kan kaynaklı lipidlerin birikimine ilaveten endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (26).

Pro-inflamatuar ve sitotoksik olan okside LDL, makrofaj çöpçü hücreleri tarafından tanınarak hücre içine alınır. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve *köpük hücre* oluşumu gözlenir. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ile metalloproteinazların yanısıra pro-koagulan doku faktörünü de içeren çeşitlilikte, inflammatuar sitokinleri üretir (27,28). Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir (29,23). Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir.

Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. Immünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte B hücreleri insan plağında yer almamaktadır. Aynı şekilde, aterosklerotik

arterleri çevreleyen tunika adventisyadaki inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri olmasına rağmen plağın kendisinde bu hücreler yok denilecek kadar azdır. Yine immünite ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki okside LDL'ye karşı oluşan oto-antikörlerin aterosklerozu olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek titrede gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Okside LDL gibi modifiye edilmiş lipoproteinler dışında, aterojenik substrat olarak aterosklerozu tetikleyen başka moleküller de gösterilmiş olup ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri bunlardan bir kaçıdır (30).

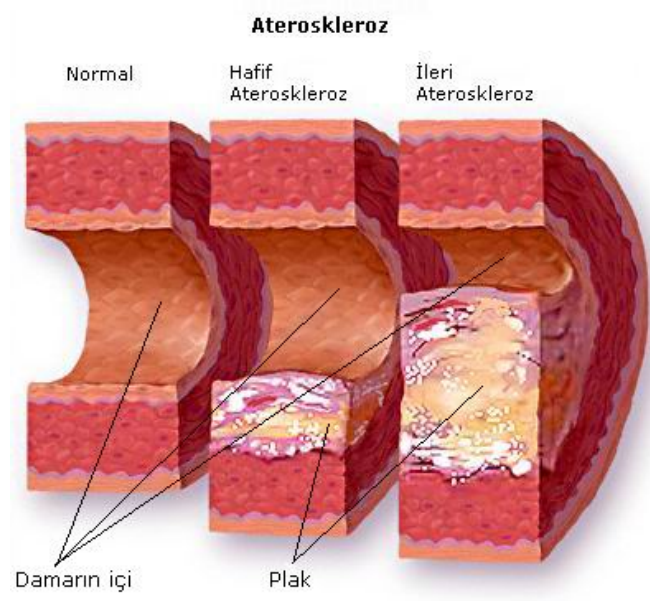
Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) vasıtasıyla immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar. Antijen- MHC sınıf 2 kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarak otokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksiteyi artırır. İnsan aterosklerotik plağındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan bir çok çalışma sonucunda gösterilmiştir (31). T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (IFN- γ)'dır. IFN- α major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur (32). TNF- α , pro-koagulan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda aterosklerozu inhibe etmek amacıyla immün aktivitenin kontrolü ve baskılanması denenmiştir. Özellikle farelerin kullanıldığı bu çalışmalarda, interferon gama reseptörlerinin (IFN- γ) bloke edilmesi sonucunda ateroskleroz inhibe edilmiştir (33,34). Benzer şekilde Th-1 yolu genetik ya da farmakolojik olarak inhibe edildiğinde hastalığın ilerleyişi önlenmiştir (35-38). İmmün yolakların bloke edilmesi ve aterosklerozun inhibisyonu amacıyla kullanılan terapötik yaklaşımlardan bazıları poliklonal immünglobulinler ile inhibisyon, anti-CD40 antikörlerinin kullanılması ve okside LDL ile immünizasyon'dur

Lipid Çekirdek

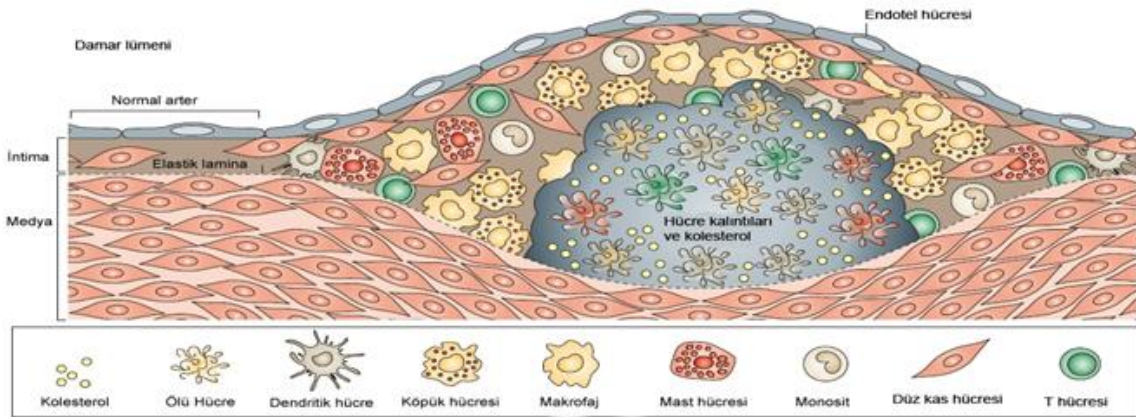
Lipid çekirdek, intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntılarında ve kolesterolden oluşan potansiyel boşluklardır. Ekstrasellüler lipidlerin bir kısmı doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı olan LDL kaynaklıdır (39). Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Makrofajlar LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilirler, ancak artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (40). Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1(MCSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi, özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda bulunan TNF- α ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir. Çekirdek içindeki makrofajların doku faktörü (TF) ekspresyonları da bu alanı arter lümenine maruz kaldığında trombojenik kılar (41).

Yağlı Çizgilenme ve Plak Oluşumu

Kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu büyüme faktörleri düz kas hücreleri ve ortamdaki diğer hücreler tarafından salınır. Damar duvarında trombosit, fibrin ve trombin birikimi de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelial aralığa göç etmeleri sonucunda lipid çekirdeği endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Buna fibröz başlık adı verilir. Proliferasyon, düz kas hücrelerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerce daha da uyarılmasıyla devam eder. Lipid çekirdek, fibröz başlık ile endotelial yüzeyden ayrılmıştır. Ancak bu durum arter lümeninde daralmayla sonuçlanmıştır. Oluşan plaklar, IFN- α yolu ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositleri içerir. Plaklarda bulunan CD40 (+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar (Şekil-3).



Şekil 2. Ateroskleroz patogenezi.



Şekil 3. Aterosklerozun Histopatolojisi.

ATEROSKLEROZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Ateroskleroz genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşması) belirgin şekilde etkileyerek koroner arter hastalığı gelişip gelişmeyeceğini belirlerler. Yüksek riskli toplumlarda otopsi takibi ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplar arasında ateroskleroz yaygınlığı ile orantılı bulunan üç faktör (yüksek kolesterol, düşük HDL kolesterol ve yüksek kan basıncı) hep birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklar (42). Yani ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır.

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol (ve LDL), düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır (43). Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörlerinden herhangi biri klinik hastalığa yol açabilir. Bununla beraber, prensipte ateroskleroz için sadece tek gerekli ve bağımsız etyolojik ajan vardır; yüksek serum LDL kolesterolü (veya serum total kolesterolü) (44,45). Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dl olan toplumlarda başka bir major risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar seyrek olur (45-47). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol ve diyabetes mellitus koroner ateroskleroz oluşumuna yardım ederek bireyin koroner arter hastalığına neden olur. Ancak istatistiksel olarak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olamazlar (45). Ancak etkilenen toplumlarda koroner arter hastalığı olan birçok hastanın serum kolesterol düzeyleri o riskli toplum ortalaması sınırında veya altındadır ve koroner arter hastalığı olan veya olmayan erkeklerde serum düzeyleri önemli oranda (yaklaşık %80 oranında) örtüşmektedir (48). Bilinen koroner arter hastalığı risk faktörleri hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar (49). İnsan ve hayvan çalışmaları ateroskleroz başlaması ve ilerlemesi için belli bir serum kolesterol düzeyinin (150 mg/dl) olması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu düzeyin altında diğer risk faktörleri olsa bile koroner arter hastalığı nadirdir.

LDL kolesterol dışında kardiyovasküler risk faktörleri ile ateroskleroz arasındaki özel ilişkiye dair çok az bilgi bulunmaktadır. Semptomatik insan plaklarının yıllar içinde oluşması ve oldukça heterojen olması problemi karmaşık hale getirir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile çok farklı gözüktür. Arteriyel

tıkayıcı hastalığın patogenezinde belirli bir risk faktörünün rolü varsa prensip olarak şu şekillerde olabilir; aterosklerotik süreci kendisinin uzatması (plak yaygınlığı), mevcut plakların kararsız hale gelmesi, lokal (plak trombojenitesi) ve/veya sistemik faktörlerle plaklarda trombozun uyarılması.

Lipoproteinler

Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol ile düşük HDL kolesterol koroner arter hastalığı için bağımsız major risk faktörleridir (43). Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ile lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda erkek ve kadınlarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğunu doğrulamaktadır. Serum kolesterol düzeyleriyle koroner arter hastalığı arasında tüm dünyada güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Batı standartlarına göre düşük kolesterol seviyelerine sahip olan Çinlilerde bile düşük kolesterolün koroner arter hastalığı ile ilişkili olmadığı gösterilen bir eşik değeri tanımlanmamıştır; kolesterol ne kadar düşüğe koroner arter hastalığı riski o kadar düşüktür (50). Kolesterol düzeyi düşük olan laboratuvar hayvanlarında ateroskleroz gelişmemektedir.

Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol koroner arter hastalığı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total (ve LDL) kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda bir belirteç olmayabilir. Bu bağlamda düşük HDL kolesterol diğer major risk faktörlerine benzer; koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda (düşük olduğunda değil) uyarır. Yani düşük HDL ve diğer lipid dışı faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

Ateroskleroz LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler (IDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin hepsi aterojenik değildir (küçük VLDL'lere karşı büyük VLDL'ler ve Şilomikronlar). Deneysel çalışmalar HDL ve major protein içeriği apoA1'in aterosklerozu karşı koruyucu etkilerinin olduğu lehinedir (51-53).

Otopsi takibiyle yapılan ileriye dönük epidemiyolojik çalışmalar hayattayken ölçülen serum total kolesterol düzeyleriyle erkeklerde (sadece bir küçük çalışma kadınları içermektedir) çalışılan arter segmentlerindeki (aort, koroner ve serebral arterler) ateroskleroz miktarının orantılı olduğunu göstermiştir (42). HDL kolesterolün ölçüldüğü tek çalışmada

koroner ateroskleroz ile ters orantılı bulunmuştur (42). Çocuklar ve genç erişkinlerde kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren uzun süreli bir epidemiyolojik çalışma olan Bogalusa Kalp Çalışması'ndan gelen son veriler otopsi yapılan çocuk ve genç erişkinlerdeki aterosklerozun ölüm öncesi risk faktörleriyle güçlü şekilde ilişkili yönündedir (54,55). LDL kolesterol, trigliseridler, vücut kitle indeksi ve yüksek kan basıncı ile yağlı çizgiler ve daha ileri koroner arter lezyonları arasında pozitif yönde ilişki vardır. HDL kolesterol ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (54). Çok merkezli Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth :PDAY) çalışmasında otopsi yapılan kişilerde ateroskleroz yaygınlığı ile ölüm sonrası kanda HDL ve HDL dışı kolesterol sırasıyla negatif ve pozitif ilişkili bulunmuştur. Lipid değerlerine göre ne apoA1 ne de apoB düzeyleri lezyonların derecesi ile ilişkili bulunmuştur (56).

Yüksek plazma Lp (a) konsantrasyonları iskemik kalp hastalığı riski yüksek olan bireyleri tanımlar. Ancak Lp(a) ile tıkaçıcı arter hastalığı arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Lp (a) ön planda aterosklerotik plaklarda yerleşir (57). Ancak PDAY çalışmasında otopsi yapılan kişilerde ateroskleroz yaygınlığı ile Lp (a) konsantrasyonu arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (56).

Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilir tek risk faktörüdür (58-61). Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin %30'u sigara içmeye bağlanmaktadır.

Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden, iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek koroner arter hastalığı riskini artırır (44,58). Sigaranın aterojenik etkisi çok azdır. Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ama kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (150 mg/dl) toplumlarda olduğu gibi, tek başına koroner arter hastalığı insidansını arttırmaz (46).

Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilir bir bozulma saptanmıştır (62). Sigara koroner arter spazmına katkıda bulunur (63).

Sigara kararlı angina için değil, miyokard infarktüsü için güçlü bir belirteçtir (64,65). Bu sigaranın koroner ateroskleroza yol açmadığı ama belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konuda kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir, sigara içenlerde koroner ateroskleroz (kabaca intimal yüzeyde plak olması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (66-68). Bu bulgu Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner ateroskleroz derecesi ile serum tiyosiyanat (sigaraya maruz kalmanın bir göstergesi, ölüm sonrası ölçülmüştür) arasında bir ilişki saptanmamış (69) ama mikroskopla incelendiğinde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri devrelerine daha erken geldiği gözlenmiştir (70).

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır (71,72). Mevcut bilgiler sigaranın doku faktör salınımını artırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (73). Koroner aterosklerozun tersine aort aterosklerozu, özellikle abdominal aort anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir.

Sigaranın miyokard infarktüsünü tetiklediği özel mekanizmalar bilinmemekle beraber büyük ihtimalle lokal (plak trombojenitesi) ve/veya sigaraya bağlı sistemik faktörlerin meydana getirdiği koroner plaklardaki tromboza bağlıdır (74,75). Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğuna dair bazı kanıtlar şunlardır; sigara trombüsün aracılık ettiği olaylarda (miyokard infarktüsü) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın, aterosklerozun sadece semptomlara neden olduğu durumlarda (angina pectoris) güçlü bir risk faktörü değildir; anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan ziyade (ateroskleroz) koronerlerde hızlı tıkanmayla (tromboz) ilişkilidir; sigara aynı zamanda sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive plateletler yüksek fibrinojen ile) ilişkilidir; patolojik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan ateroskleroz ile ilişki zayıftır ve sigaranın bırakılmasıyla miyokard infarktüsü riskinin hızlı ve ciddi ölçüde azalması mevcut sürecin hızla gerilediğini gösterir (75-81).

Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara içmeyen çocukların % 43'ü yetişkinlerin %37'si pasif olarak sigara dumanına maruz kalmaktadır. Pasif içicilik koroner arter hastalığı riskini az miktarda artırıyor gibi gözükmektedir (82). Dolayısıyla pasif sigara içiciliği koroner arter hastalığı açısından önemli halk sağlığı problemleri oluşturabilir.

Hipertansiyon

Sistemik arteryel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte koroner arter hastalığı için bağımsız major bir faktördür (46,47). Hipertansiyon sistolik kan basıncı 140 mmHg veya üzeri, diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya üzeri yada ikisi birlikte olarak tanımlandığında, hem yüksek riskli hemde düşük riskli toplumlarda 1,5 (Yedi Ülke Çalışması (83)) ila 2,0 (Framingham Çalışması (84)) arasında değişen koroner arter hastalığına bağlı göreceli ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunu birlikte güçlü bir biçimde etkiler (45). Hipertansiyon normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında aterosklerozu uyarmaz; tek başına aterojenik değildir. Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dl'nin altında olduğu toplumlarda hipertansiyonu olan kişilerde aterosklerotik olaylar seyrek (46). Aterosklerozu hızlandırması için kan basıncının belli düzeyin üzerinde olması gerektiği aşağıdaki örneklerle çok iyi anlaşılabilir: Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde venlerde (örn.; koroner bypass grefti olarak kullanılan venler) ateroskleroz gelişmez, pulmoner hipertansiyon yoksa pulmoner arterlerde hiçbir zaman ateroskleroz oluşmaz, konjenital aort koarktasyonunun proksimalinde kalan yüksek basınçlı arterlerde aşağıdaki düşük basınç arterlere göre daha çok ateroskleroz görülür ve düşük basınçlı trunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir (85,86). Ayrıca Uluslararası Ateroskleroz Projesi (International Atherosclerosis Project)'nde hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre çok daha fazla koroner ve aort aterosklerozu saptanmıştır (87). Otopsi takiplerinin yapıldığı daha kesin sonuçları olan epidemiyolojik çalışmalar hayattayken ölçülen kan basıncı düzeylerinin aterosklerotik lezyon yaygınlığının güçlü ve tutarlı bir öngörücüsü olduğunu ortaya çıkarmıştır: kan basıncı ne kadar yüksekse ölüm sonrası aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir (66,67,88). Yani hipertansiyon ve ateroskleroz arasında muhtemelen neden-sonuç ilişkisi mevcuttur. Ayrıca Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri çalışması hipertansiyon ile aterosklerotik lezyon oluşumu arasındaki ilişkiye kanıt getirmiştir (89,90).

Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan diğer bir major risk faktörü diyabetes mellitustur. Diyabet ile hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (45). Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dl'in altında olan toplumlarda diyabetik olanlarda bile aterosklerotik olaylar seyrek (46). Bununla beraber diyabet Kuzey Amerika ve Avrupa'da ateroskleroza cinsiyete bağılı olarak artıran güçlü bir risk faktörüdür. Diyabet koroner arter hastalığı riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat artırır (91). Ayrıca tip 2 diyabet öncüsü insülin direnci ile glikoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça artırmaktadır. Ancak insülin direncinin kendisinin, hiperinsülinemi, hiperglisemi (ve ileri glikolizasyon ürünleri), hemostatik bozukluklar ve dislipidemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin (yüksek trigliserid, düşük HDL ve artmış küçük yoğun LDL parçacıkları) ve hipertansiyonun tek başlarına rolü net değildir. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleri de aterosklerozla ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (92-95).

Diyabet ve aterosklerozla ilgili en büyük otopsi çalışması Uluslararası Ateroskleroz Projesi'nde koroner arterler ve abdominal aortada ateroskleroz miktarı (plak yaygınlığı) diyabetik hastalarda cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafik bölgeden bağımsız olarak daha fazla bulunmuştur (87). Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzandığına dair hem patolojik hemde anjiyografik deliller bulunmaktadır (96).

Sıkı kan şekeri kontrolünün diyabetik hastalarda aterosklerotik olayları azalttığına dair yapılmış iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır (96). Birleşik Krallık Prospektif Diabet Çalışması (UKPDS)'nda mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına karşı aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (97). Akut miyokard infarktüsünden sonra tip 2 diyabetiklerde yoğun insülin tedavisinin sağ kalıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir (98).

Cinsiyet

Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı koroner arter hastalığı erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (99). Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 yaşına kadar 17 kadından birinde, erkeklerin ise 5'inden birinin başından koroner olay geçmiştir. 60 yaş sonrası ise gerek erkek gerek kadınlarda ölümün önde gelen nedeni koroner arter hastalığı olmaktadır. Diyabetes mellitus kadınlarda, kadın olmanın getirdiği koruma faktörünü yok edecek düzeyde güçlü bir risk faktörüdür. Cinsiyetin koroner arter hastalığı riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Menopoz öncesi dönemle uyumlu olarak koroner arter hastalığından koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menopozla birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlar. HDL de ise artma durur veya biraz düşer (100). Böylece LDL/HDL oranı kötüleşir. Prematür menopoz veya ooforektominin koroner arter hastalığı riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir (47). Ancak overlerin dolayısıyla östrojen salınımının sağlam bırakıldığı basit histerektomi ile de risk artmaktadır. Bunun menstruasyonun kaybına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (101).

Uluslararası Ateroskleroz Projesi'nde diğer cinsiyet-ırk alt gruplarıyla karşılaştırıldıklarında beyaz erkekler umulmadık şekilde ateroskleroza yatkın bulunmuştur. Aort, koroner ve serebral ateroskleroz yaygınlık derecesinde cinsiyet farklılığının beyazlarda belirgin olmasına karşın siyahlarda en azdı (102). Aksine çok daha sonra başlayan Gençlerde Aterosklerozun Patobiyolojik Belirleyicileri çalışmasında değerlendirmenin Uluslararası Ateroskleroz Projesi çalışmasındaki metodla yapılmasına rağmen beyaz erkekler artık en yatkın alt grubu oluşturmuyordu; belirgin cinsiyet farklılığı saptanmadı ve siyahlar en az beyaz erkekler kadar ateroskleroza yatkın bulundu (103). Mikroskobik olarak değerlendirildiğinde ileri plakların 30-34 yaşlarında erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla koroner lezyonların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır (103). Hızlı trombüs aracılı plak ilerlemesine yönelik altta yatan mekanizma bir oranda cinsiyete bağlı gibi görünmektedir: Plak erozyonu kadınlarda erkeklerden daha sıktır.

Plağın Yapısı ve Oluşturduğu Klinik Tablo Arasındaki İlişki

Kararlı (Stabil) Plak

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

- 1) Fibröz başlığın kalınlığı: Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (104).
- 2) Fibröz başlık düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir (105).
- 3) Lipid çekirdek plağın toplam hacminin %50'sinden azdır.
- 4) Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikleri taşıyan aterom plağı lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir. Ancak büyüme her zaman lümeneye doğru olmaz. Duvardaki yeniden biçimlenme ile damar dış çapını artırır. Bu durumda büyüme dışa doğrudur (pozitif remodelling) ve lümeni etkilemez. Hacim olarak büyük bir aterom plağı olsa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağını anjiyografik olarak tanımak olanaklı olmayabilir (106). Plağa kararlı olma özelliği veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri plağın mekanik gücünü artırmakla kalmayıp proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış plağın onarılmasını da sağlar (107).

Kararsız (Stabil Olmayan) Plak

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plaklar olarak nitelendirilir. Aşağıda sıralanan özellikler kararsız plağın özellikleri olarak kabul edilirler.

- 1) Plağın toplam hacminin %50'sinden daha büyük olan lipid çekirdek
- 2) Çok sayıda inflamasyon hücreleri (makrofaj, T lenfosit) (108)
- 3) Düz kas hücreleri ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık (<65 mikrometre)

4) Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma (109)

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken akut koroner sendrom (AKS) 'lardan sorumlu olanların %80-90 oranında bunlar olduğuna inanılmaktadır (110). İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir (111). Bir plak komplike olduğu zaman AKS 'lere neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. Ciddi darlığa neden olan plakların %70 kadarında daha önceden olan sessiz plak rüptürü ve iyileşmenin histolojik delilleri mevcuttur (112). Bu özellikle muhtemelen yüksek akım varlığında damarda tıkaçıcı büyük trombüs tutunmasını önlediği durumlara ortaya çıkar. Böylelikle tıkaçıcı olmayan plak rüptürü sonrasında trombüsün üzerinde yeni fibröz kapsül oluşumu gelişir, plak tekrar stabil hale gelir fakat plak boyutları büyür. Bu olay aniden geliştiği için arterde adaptif yeniden şekillenme fırsatı olmaz ve iyileşen ve büyüyen lezyon kan akımında azalmaya neden olarak iskemik semptomlara yol açabilir. Bu stabil anginalı ve egzersiz toleransı normal olan hastalarda aniden gelişen semptomları açıklayabilir. Plakta tekrarlayan asemptomatik rüptürlere bağlı plak büyüklüğünde artma olabilir, plak rüptür hızında azalma ise aterosklerozun ilerlemesini geriletir. Ateromatöz plaklar iki yolla büyür. Birincisi makrofaj, köpük hücreleri, apoptotik hücrelerin plak içinde birikmesi sonucu plağın giderek büyümesidir. İkincisi, tekrarlayan sessiz plak rüptür ve erezyonu sonrasında düz kas hücrelerince plak onarımı sonucu plak boyutunda kademe kademe artıştır.

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri 'omuz' bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en çok bu bölgede birikmiştir. Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarır (113). Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri medya tabakasındakilerden farklı olarak yenilenmeye değil yaşlanmaya eğilimli fenotiplerdir. Bu özellikteki düz kas hücrelerinde mitojenik uyarı yenilenmeye değil apoptozise yol açar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Mettalloproteinaz (kollejenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar (114). Aktive olmuş makrofajlardan IFN- γ salgılanır. Bu sitokin hem düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hem de bu hücrelerin kollajen üretimini baskılar. Bunların yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan IFN- γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur (115). Tüm bu olayların hemodinamik olarak önemli olmayan, klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabileceğini not etmek

önemlidir. Dolayısıyla aterosklerotik sonuçların oluşumunda plak içeriği, plak boyutundan daha önemlidir.

Plak içeriğinin kan ile teması sonucu trombüsü oluşturacak olaylar dizisi başlar:

- 1) Trombositlerin adhezyonu
- 2) Trombosit aggregasyonu
- 3) Koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonu
- 4) Vazokonstriksiyon

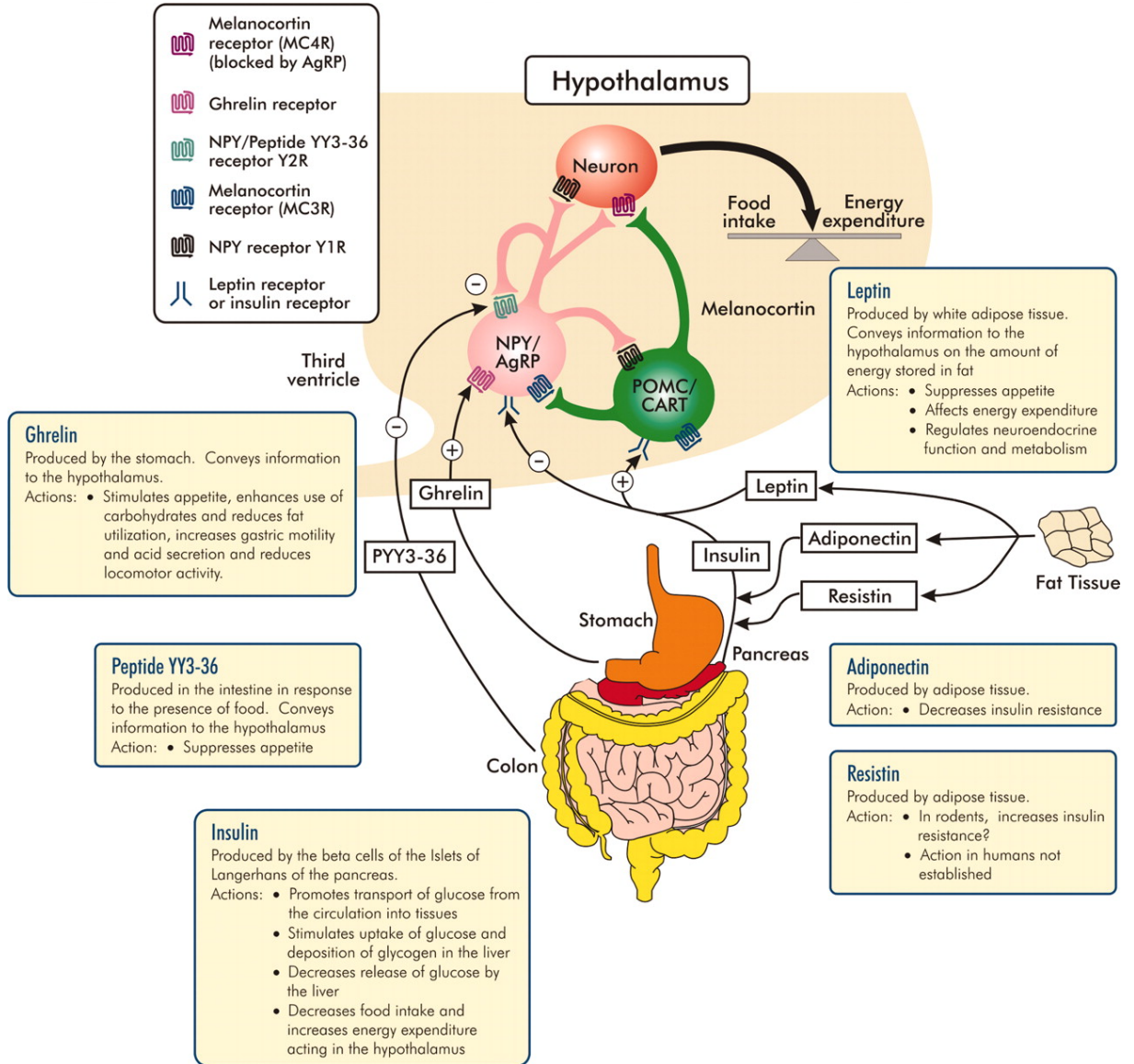
Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, aggregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilitesi gibi faktörlere bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi kararsız angina pectoris (USAP), akut myokard infarktüsü (MI) veya ani ölümlerle de sonlanabilir. Sonuç olarak plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS'lerin ciddiyeti oluşan trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilitesi ve vazospazm gibi hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşmesi trombüsün en önemli belirleyicileridir. Plağın medyaya kadar olan derin yırtılmalarında MI, Yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur (116).

ADİPOSITOKİNLER

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (117,118).

Yağ dokusundan salgılanan başlıca proteinler şunlardır (Şekil-4):

- 1- Leptin
- 2- TNF- α
- 3- IL-6
- 4- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- 5- Adiponektin
- 6- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP)
- 7- Rezistin
- 8- Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri



Şekil 4. Adipositokinler

Leptin

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid olan ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımında hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir. Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (119-122).

Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüşe yol açar. Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da pozitif korelasyon gösterir. İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır. Glitazonlar ve beta-adrenerjik aktivasyon ise leptin üretimini baskılar. Yine glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır. Leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşmektedir. Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir. Yağdan zengin beslenme leptin düzeylerini düşürür (123-130).

Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, enerji sarfının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevlidir. Öncelikli rolü, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir. Hipotalamusa ulaşan leptin sinyali yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin ekspresyonunu, özellikle nöropeptid Y'yi baskımlarken, anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu artırarak besin alımının azalmasını ve enerji sarfının artışını sağlar. Enerji sarfını artırması leptinin norepinefrin üretiminde artış yapması ve bu şekilde sempatik sinir sistemini aktive etmesinin sonucudur. Leptin lipolizi uyarmaktadır (131-134).

Genel olarak, obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte dir. Ne endojen yüksek leptin düzeyleri, ne de dışardan leptin uygulanması genel obezitede etkin bir tedavi yöntemi değildir ve bu durum, olgularda aynı zamanda leptin direncinin de söz konusu olduğunu göstermektedir. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir (135).

Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü arttırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır. Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil Koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve betaoksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller. Buna karşın hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir durumdur (136-139).

Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur. Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir. Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak daha yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte dir. Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asidlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünölen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormondur (140-144).

Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regölasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır. Malnütrisyon ve leptin eksikliğinde görölen immün fonksiyon bozukluğunu leptin replasmanı normale çevirir. Leptin ayrıca hemotopoetik hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu arttırır, immün hücrelerde sitokin üretimini arttırır ve makrofajların fagositoz yapmasını arttırır, T-hücre cevabını düzenler, endotelyal hücrelerde büyümeyi ve anjiyogenezini uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır (145,146).

TNF- α

Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlılığında bir transmembran proteindir. Adipoz dokuda hem kendisi hem de reseptörleri eksprese edilmektedir. Visseral yağ dokusunda üretimi daha fazladır (147).

TNF- α 'nın obezite ve insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü vardır. Yağ dokusu kitlesi ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir. Dolayısıyla obez bireylerde düzeyleri artmıştır. Obez bireyler kilo verdiklerinde ise TNF- α düzeylerinde düşme olur. Bununla birlikte anoreksia nervozada da hem TNF- α hem de reseptörünün plazma seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Beta adrenerjik uyarılma da TNF- α sekresyonunu arttırır. Büyüme hormonu TNF- α 'nın negatif regölatorüdür. Büyüme hormonu

eksikliği nedeniyle büyüme hormonu replasmanı alanlarda serum TNF- α düzeylerinde artış olur. Kronik glukokortikoid tedavisi de TNF- α ekspresyonunu inhibe eder (148-154).

TNF- α , trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil koenzim A sentetazın üretimini baskılar, lipolizi aktive eder, yağ dokusunda non-esterifiye yağ asidlerini ve glukozu dokuya alan ve depolayan genleri, adipogenez ve lipogenezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar. TNF- α , adiponektin ve insülin üretimini azaltırken, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini arttırır. Çizgili kasda insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinozitol-3-kinaz aktivitesini azaltmaktadır. Yine adipozit ve miyositlerde GLUT4 gen ekspresyonunu baskılar. (155-159).

IL-6

Dolaşımda 22 ve 27 kDa ağırlığında olarak bulunan, dolaşımdaki miktarının 1/3'ünün yağ dokusundan salındığı IL-6, visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 misli daha çok üretilmektedir (160).

Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise düşer. IL-6 hepatik C-reaktif protein üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır. Plazma IL-6 düzeyleri Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından prediktif özelliğe sahiptir(161-163).

Polikistik over sendromlu kadınlarda IL-6 düzeylerinde artış gözlenirken adiponektin düzeylerinde düşme söz konusudur. İnsülin IL-6 ekspresyonunu uyarırken glukokortikoidler baskılar (164,165).

IL-6 glukojen sentazı inhibe ederek ve glukojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik glukoz üretiminde artış yapar. Hepatik trigliserid sekresyonunu da uyardığı düşünülmektedir. IL-6 periferde insülin etkisini azaltır fakat insülin üretimini arttırır. Ayrıca adipogenezini inhibe edip adiponektin salgılanmasını da azaltır. Endotelden adezyon moleküllerinin salınmasında artış yaptığı gibi karaciğerde fibrinojen ve prokoagülan maddelerin üretimini de arttırır (166-169).

PAI-1

PAI-1 ekspresyonu ve sekresyonu visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazladır. PAI-1 düzeyleri obezite ve insülin direncinde artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif korelasyon gösterir. Bu yönüyle Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesi olasılığını predikte eder özellik taşır. Kilo kaybı ve metformin ya da glitazonlarla tedaviye bağlı insülin duyarlılığında iyileşmenin olduğu durumlarda dolaşımdaki PAI-1 düzeyleri belirgin olarak azalır. Tip 2 diyabetiklerde roziglitazon tedavisinin yağ dokusunda PAI-1 üretimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. TNF- α da obezite ve insülin direncindeki yüksek PAI-1 düzeyleriyle ilişkilidir (170,171).

Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: ‘adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)’, ‘adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)’, adipoQ ve ‘gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)’. Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipozitlerde üretilip dolaşıma verilir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur. Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir. İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form. Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır. Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişir (172-177,170).

Şu ana kadar iki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de yedi transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR- γ , AMPK (5’AMP-activated protein kinase) ve MAPK (Mitogen-activated protein kinase) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler (178).

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (179). Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (170). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (180). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (172). İnsülin adiponektin üretimini artırır (182). Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (123,182). Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2.5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur (183). Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında henüz küçük adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (170,177,184).

Adiponektin düzeyleri hem obezite hem de lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (185).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir. Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir. C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (186-190,140).

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (188,191). Üstelik, diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur (188). Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır (192,193). Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder (194). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (195). Tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (196). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin

duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (140,188,197-199). Tip 2 diyabette glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır. Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir. Bir ACE inhibitörü olan temokapril ve bir anjiyotensin 2 reseptör antagonisti olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir. Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırırken, PAI-1 ekspresyonunu azaltır (200-203).

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir (177,185). İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (184,185). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (206,207). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (177,185).

Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır (191,194,204,208). Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır. Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir. Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.(209-212).

Bir çalışmada, sağlıklı normal olgularda adiponektinin serum serbest T4 düzeyleriyle direkt ilişkisi olduğu, ancak T3'ün adiponektin gen ekspresyonunu etkilemediği gösterilmişse de tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum

adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.(213-215). Emzikli kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşmesi prolaktinin hormon üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bromokriptin ise uyarıcı özelliindedir. Yine soğuga maruz kalınması adrenalektomi ve IGF-1 adiponektin düzeyini arttırır (214,216). İnsülin, glukokortikoidler, testosteron, östrojen, beta-adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektini baskırlar (179,198,214,217). Glukokortikoidler ve katekolaminlere bağılı gelişen insülin direncinde bu hormonlara bağılı adiponektin ekspresyon ve üretimindeki azalma sorumlu olabilir (218).

Adipsin ve ASP

İnsanlarda hem adipsin (kompleman D) hem de ASP, adipoz doku, insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkla pozitif korelasyona sahiptir. Obezitede düzeyleri artar, kilo kaybı ve uzamış açlıkta ise düzeylerinde düşme olur (219-221). Dolaşımdaki ASP düzeyleriyle plazma insülin, glikohemoglobin, trigliserid, non-esterifiye yağ asitleri ve apoB arasında pozitif, glukoz harcanma hızıyla ise negatif bir korelasyon vardır (222-226). ASP farelerde besin alımını ilk 1 saatte %30 arttırmaktadır. İnsülin yağ dokusunda ASP üretimini 2 kat arttırırken şilomikronlar 150 kat artışa neden olurlar. Retinoik asit de ASP üretimini arttırmaktadır (226-228).

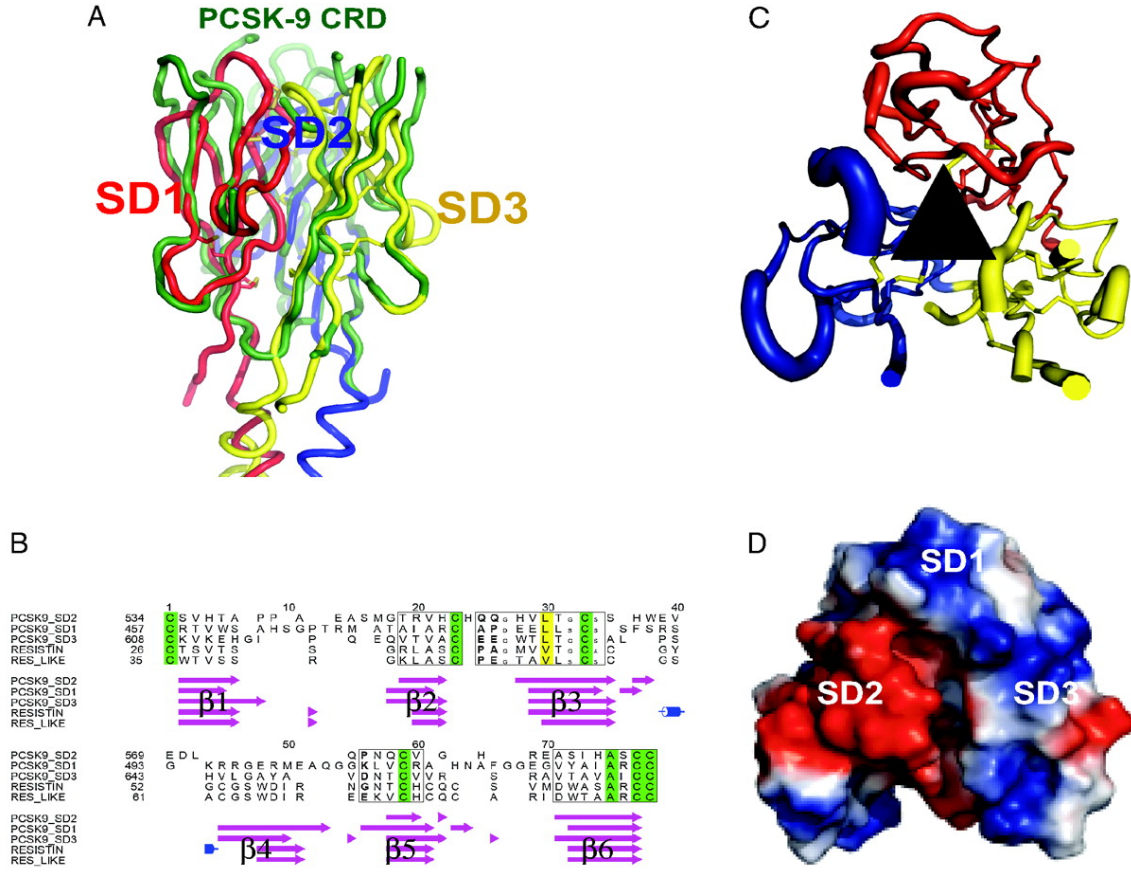
ASP lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa yol açarak yağ asidi alımını uyarır, diaçilgliserol asiltransferaz aktivitesini arttırarak trigliserid sentezini uyarır ve lipolizi azaltıp adipozitlerden non-estrefiye yağ asidlerinin salınımını azaltır (229). ASP ayrıca glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu hızlandırarak adipozitlere glukoz girişini arttırırken pankreas beta hücrelerinden glukozun uyardığı insülin salınımında da artış yapar (226,230). Açlık ASP düzeyleri postprandial trigliserid klirensiyle ilişkilidir (222). ASP defektif sıçanlarda trigliserid ve non-estrefiye yağ asidlerinin postprandial klirensi gecikmiştir. Böylece trigliseridlerin depolanmasında ve yağ dokusu kitlesinde azalma görülür (231). Yine bu sıçanlarda hiperfaji gözlenmesine karşın yüksek yağ içerikli beslenmeye rağmen kilo kaybı görülür. Bu sıçanlarda açlık insülin düzeyleri de düşüktür ve glukoz toleransları düzelmiştir (232).

RAS Proteinleri

RAS'a ait birçok protein yağ dokusunda üretilmektedir. Renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin-1, anjiyotensin-2, anjiyotensin reseptörleri Tip 1 ve Tip 2, anjiyotensin dönüştürücü enzim, katepsin D ve G bu proteinlerdendir. Yağ dokusunda anjiyotensinojen ekspresyonu açlıkta azalırken besin alınmasıyla artar. Yağ dokusunda anjiyotensinojen gen ekspresyonu ve anjiyotensin 2'nin sekresyonu roziglitazon ile baskılanabilir (162). Anjiyotensin 2 yalnız kan basıncını arttırmamakta, ayrıca güçlü mitojenik bir etkiye sahip olduğundan damar düz kasında proliferasyona neden olarak ateroskleroz gelişimine katkı yapmaktadır. Yine anjiyotensin 2 yağ asidi sentaz ve gliserol-3-fosfat dehidrojenaz aktivitelerini uyararak adipozitlerin trigliserid içeriğini arttırmakta, lipolizi inhibe etmekte, lipogenezi uyarmakta, insülin bağımlı glukoz alımını azaltmakta ve karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi arttırmaktadır (233,234).

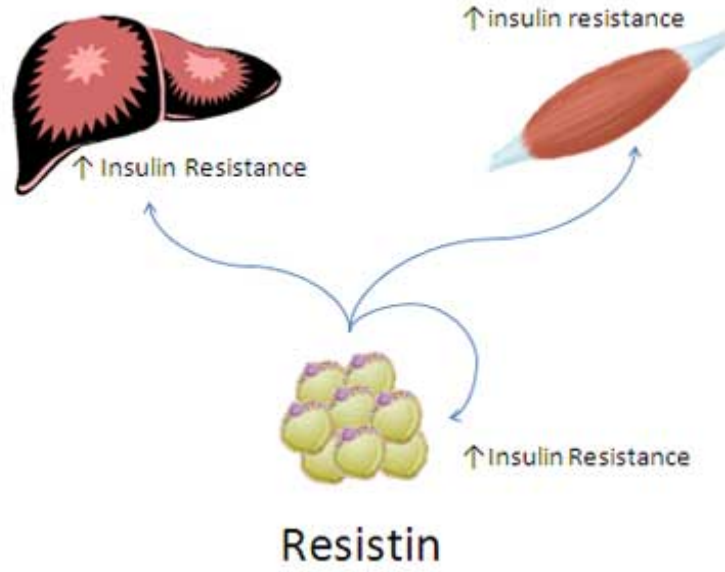
REZİSTİN

Rezistin 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında, sisteinden zengin bir proteindir (Şekil-5). Benzer özelliğe sahip moleküller rezistin benzeri moleküller (RELM) olarak adlandırılırlar. Rezistinin alternatif adı "found in inflammatory zone (FIZZ3)" olarak bilinir. İnsanda rezistinin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (156). İlk kez fare modellerinde obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili hormon olarak tanımlanmıştır. Farelerde ve sıçanlarda adiposit olarak adlandırılan yağ hücrelerinden salgılanırken, insanlarda ve tavşanlarda periferik kan ve kemik iliğindeki mononükleer fagositer sistem hücreleri (monosit ve makrofaj) tarafından salgılanır (Şekil-9) İnsan ve tavşan rezistini nükleik asit seviyesinde %98 benzerlik gösterir. İnsan rezistini 108 aminoasitlik bir prepeptid olarak üretilir. Hidrofobik sinyal peptidi ayrıldıktan sonra sekrete edilir. Rezistin insan kanında, disülfid bağıyla bağlı 92 aminoasitlik iki polipeptidin oluşturduğu dimerik bir protein halinde dolaşır.



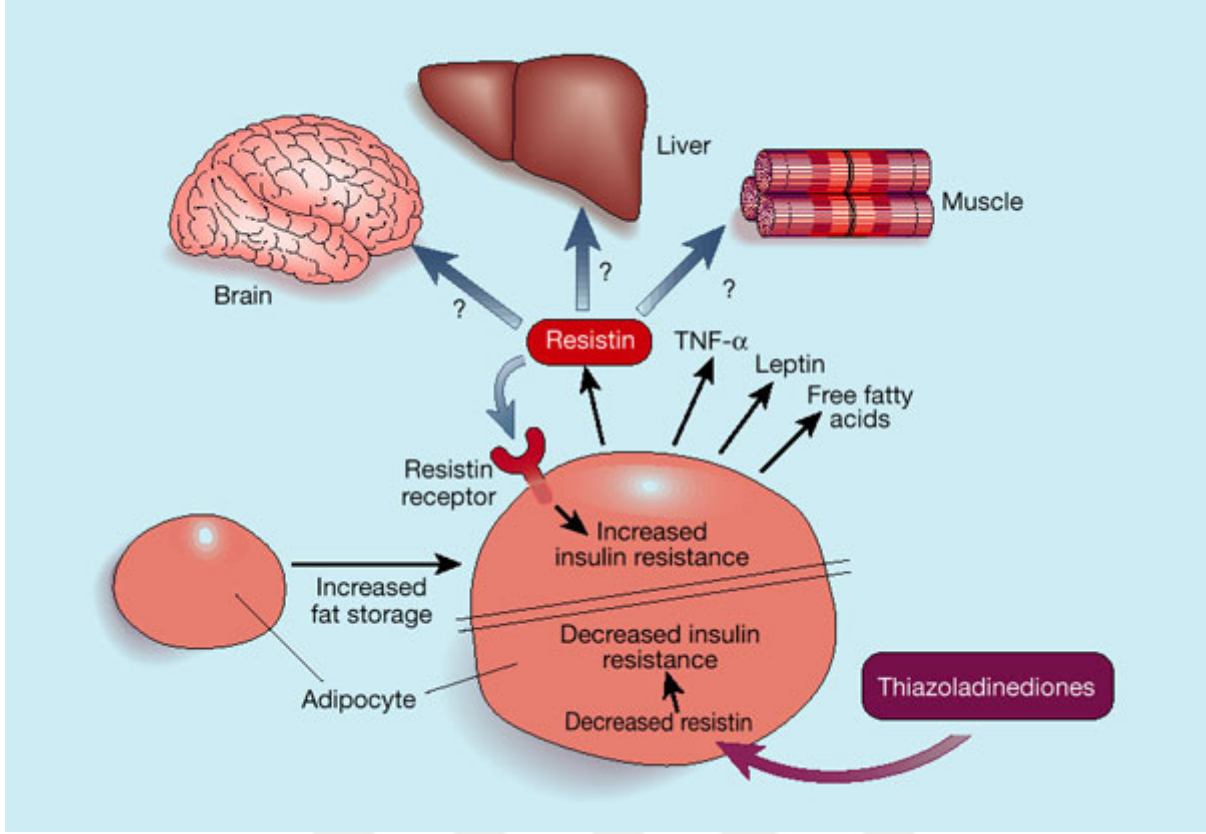
Şekil 5. Rezistinin moleküler yapısı.

Rezistin olgun adipozitlerden ziyade preadipozitlerde eksprese edilip salgılanır. Adipozit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar. Serum rezistin düzeyleri obezitede yükselmiştir, ancak beden kitle indeksinden ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle pozitif ilişki içindedir. Kadınlarda rezistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (235-237,156,20). Farelerde adipositler tarafından salgılanan rezistin, myosit, hepatosit ve adipositleri etkileyerek insülin sensitivitesini azaltır. Böylece bu hücrelerde insülin rezistansı meydana gelir. İnsülin rezistansı hepatositlere glukoz up-take'ni azaltıp glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır. Sonuçta kan glukoz düzeyi artar. İnsülin rezistansı ayrıca pro-inflamatuar bir ortam yaratarak ateroskleroz oluşmasını ve ilerlemesini hızlandırır (20) (Şekil-6).



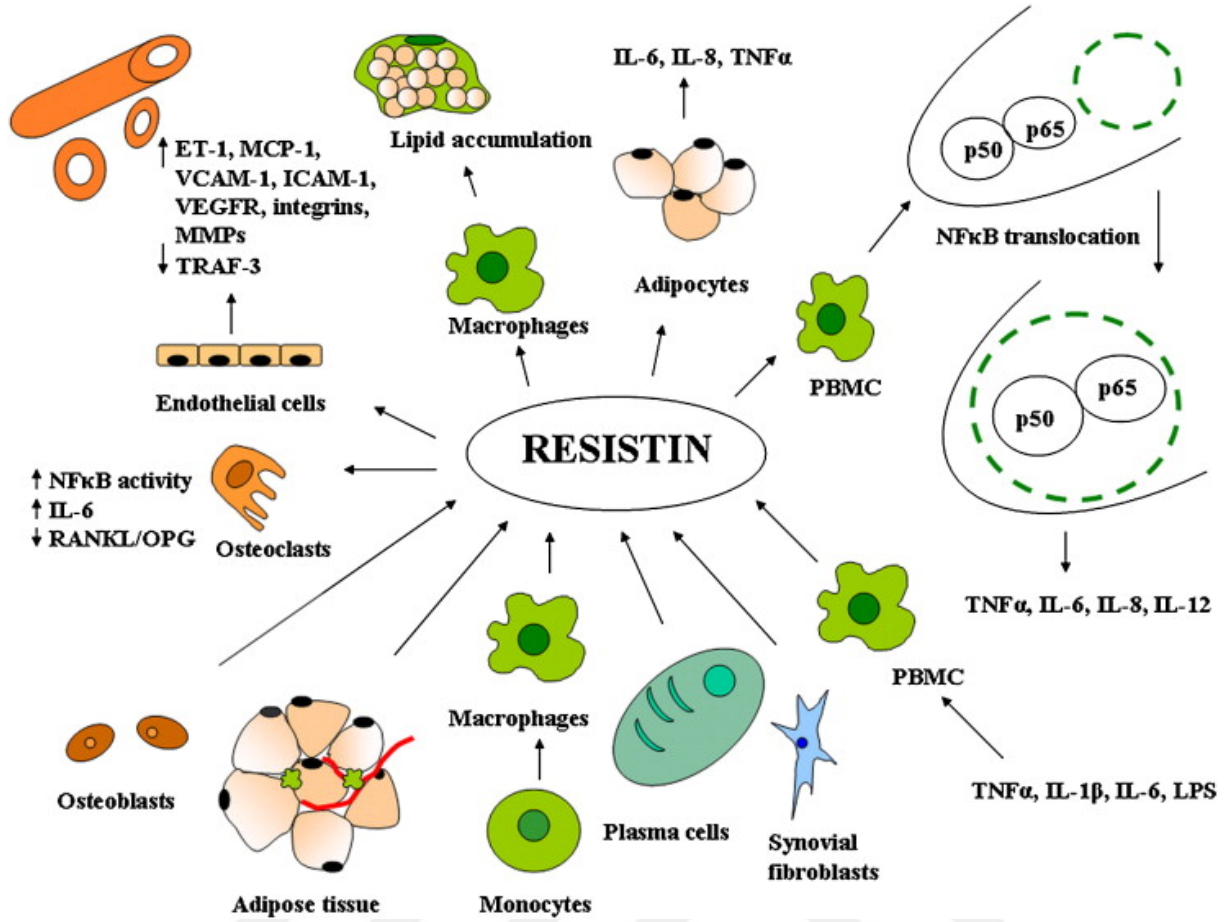
Şekil 6. Resistinin etki mekanizması.

Resistinin akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar (156,20). Kronik hiperrezistinemi de glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemisi, glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır(20). Çeşitli çalışmalarda glitazonların rezistini arttırdığı ve bazı hayvan modellerinde obezitede rezistinin düşük bulunduğu şeklinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel olarak rezistinin obezitede arttığı ve glitazonların rezistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir (156,238). Nitekim çeşitli PPAR γ aktivatörlerinin hem in vitro deneylerde hem de db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda rezistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (239,240) (Şekil-7). İki ayrı çalışmada da TNF- α 'nın rezistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (239). Bununla birlikte insanlar üzerinde yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda yağ dokusunda rezistin ekspresyonu veya rezistin düzeyleriyle adipozite ya da insülin direnci arasında belirgin bir ilişkinin ortaya konması mümkün olamamıştır (235,241).

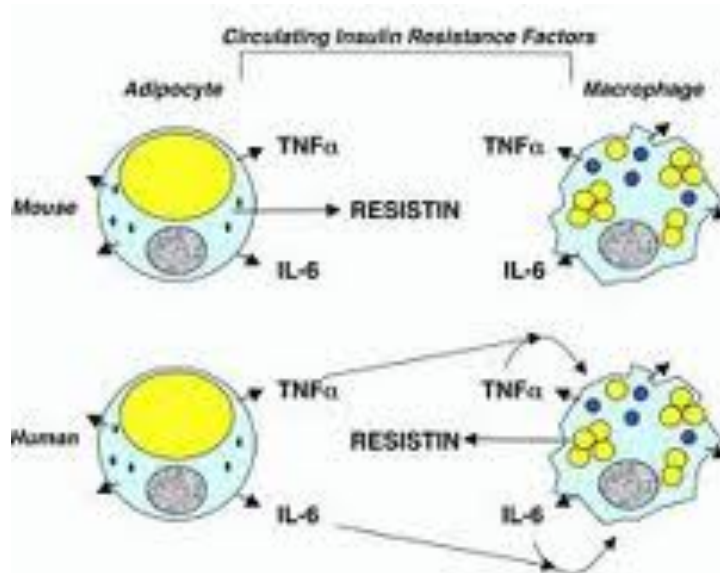


Şekil 7. Resistinin etki mekanizması ve PPAR-gama reseptörleri üzerinden Thiazoladinedionların resistin üzerine etkisi.

Resistinin insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (160). Resistin damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (242,243). Yüksek resistin plazma düzeyleri koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olarak bildirilmiştir (19,21). Daha önce yapılan in vitro deneylerde de resistinin insan endotelial hücrelerinde adezyon moleküllerini ve inflamatuvar sitokinleri artırdığı, media tabakasındaki düz kas proliferasyonu uyardığı, intimaya migrasyonu ve köpüksü hücrelere dönüşü hızlandırdığı gösterilmiştir (244-246) (Şekil-8).



Şekil 8. Resistin etki mekanizması ve aracılık eden moleküller.



Şekil 9. Resistin farelerde adiposit olarak adlandırılan yağ hücrelerinden salgılanırken, insanda mononükleer fagositer sisteme ait makrofağlardan salgılanır.

Koroner arter hastalığı olan kişilerde çeşitli inflamatuvar mediyatörlerle (TNF-alfa, IL-6, CRP) birlikte serum rezistin düzeyi de artar. Koroner arter hastalığı için aile öyküsü olan asemptomatik, non-diyabetik hastaları içeren bir çalışmada serum rezistin düzeyleri, TNF-alfa, IL-6, IL-1, CRP ve koroner arter kalsifikasyonu incelenmiş ve rezistin düzeyleri ile özellikle TNF-alfa ve koroner arter kalsifikasyon derecesi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (21). Qiao ve arkadaşlarının koroner anjiyo yapılan hastaları etyolojilerine göre sınıflandırıp, rezistin düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada serum rezistin seviyesi akut koroner sendrom ve stabil angina pectoris grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (247).



MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2011-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji polikliniği ve acil servisinde değerlendirilip, stabil angina pektoris (SAP), unstabil angina pektoris (USAP), ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom (NSTE-AKS) tanısıyla koroner anjiyografi endikasyonu konan hastalar, dahil edilme ve dışlanma kriterleri ışığında seçilerek çalışmaya alınmıştır. Dışlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

1. Bilinen koroner arter hastalığı,
2. Hemodinamik olarak anlamlı valvuler kalp hastalığı,
3. Yakın zamanda (son bir ay içinde) geçirilmiş travma ya da cerrahi operasyon öyküsü,
4. Bilinen kardiyomyopati,
5. Malignite tanısı veya şüphesi,
6. Ateşe neden olabilecek enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar.

Dışlanma kriterlerinin bu şekilde olmasının nedeni; rezistin seviyelerinin sayılan durumlarda koroner arter hastalığından bağımsız olarak değişkenlik gösterdiğinin bilinmesidir.

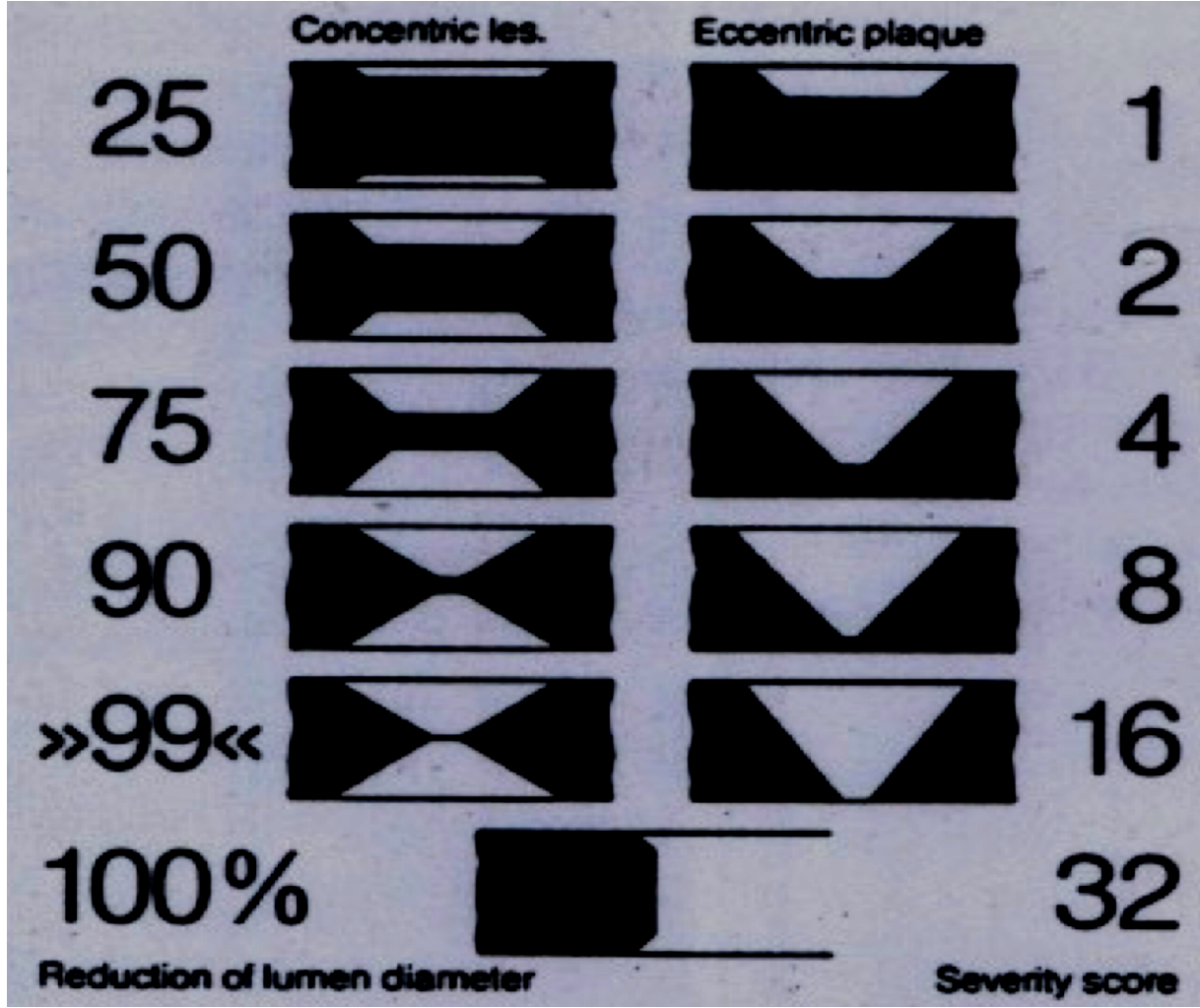
Dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulanan toplam 214 hasta uygun bulunarak çalışmaya alındı. Her bir hastadan koroner anjiyografiden hemen önce intravenöz (iv.) olarak antikoagülan içermeyen tüplere 5'er cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 1/3 oranında dilüsyon tamponadı ile dilüe edildi. 30 dakika boyunca karanlık ortamda bekletildikten sonra 10 dakika boyunca 3000 devirde, +4 derecede santrifüj edildi. Örnek daha sonra -70 derecede karanlıkta beklemeye alındı. Tüm kan örnekleri tamamlandıktan sonra örnekler Biovendor tarafından üretilen Human Resistin ELISA Kit'inde değerlendirilip serum rezistin düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar ng/ml cinsinden gösterilmiştir.

Hasta grubunda koroner arter hastalığı için risk faktörleri değerlendirilmesinde şu noktalar göz önünde bulundurulmuştur. Erkek cinsiyet için 45 yaş ve üzerinde olan, bayan cinsiyet için 55 yaş ve üzerinde olan hasta grubu için yaş risk faktörü kabul edilirken, birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunan

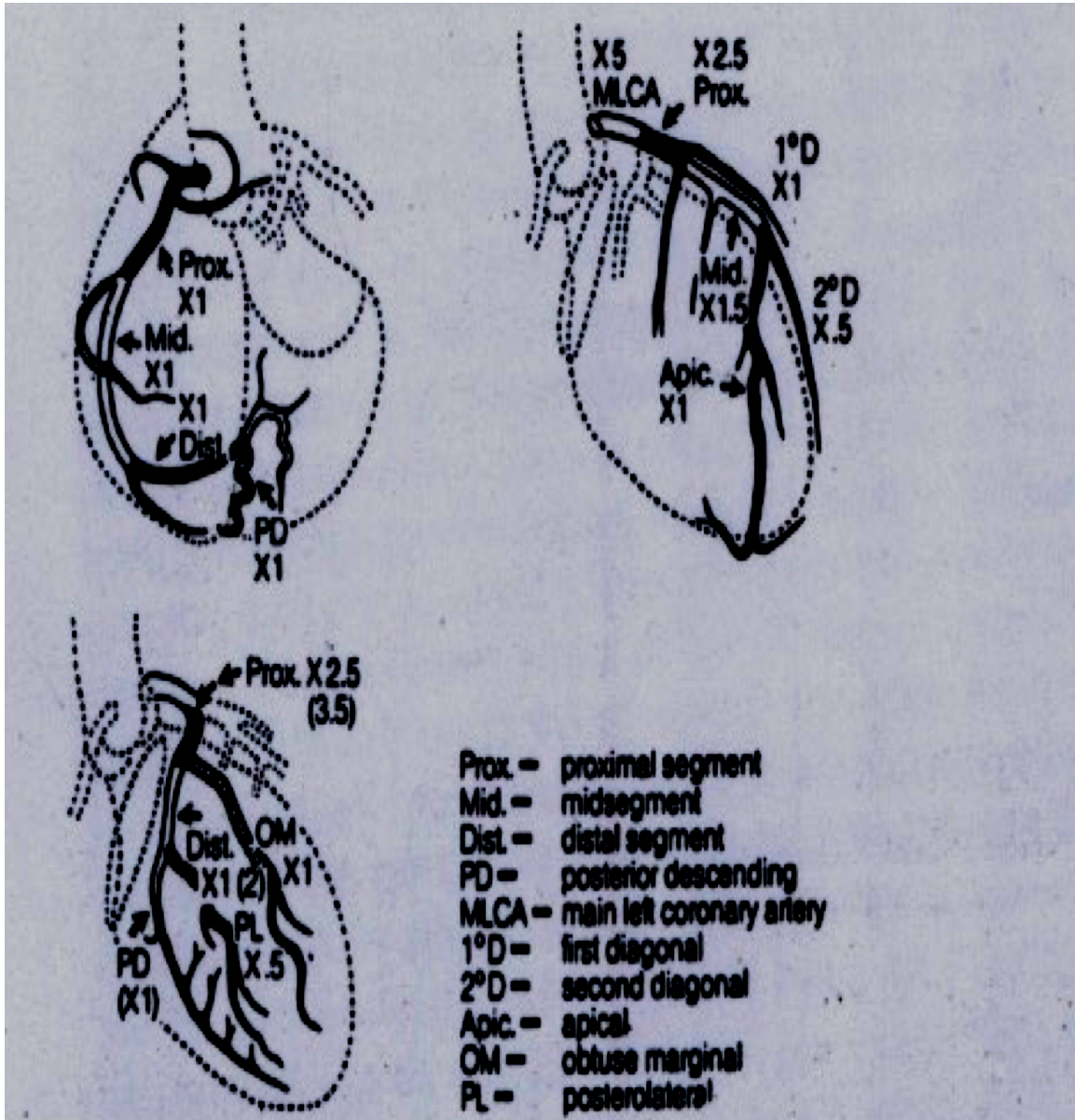
hasta grubunda aile anamnezi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hipertansiyon risk faktörü, kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak olarak tanımlanmışken, total kolesterol ≥ 200 mg/dl veya LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl veya HDL-kolesterol < 40 mg/dl olan hasta grubu için hiperlipidemi risk faktörü pozitif olarak kabul edilmiştir. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m² nin üstünde olduğu hasta grubu ise obez olarak değerlendirilmiştir. Anti-diyabetik bir ajan (insulin veya oral anti-diyabetik tablet) kullanılması diyabet öyküsü açısından pozitif kabul edildi. Ayrıca tüm hastaların açlık serum glikoz değerleri ölçülmüş olup eğer glikoz değeri 126 mg/dl ve üzerinde ise bu kişilerin diyabet öyküsü pozitif kabul edildi. Diyabet tanısı için kullandığımız eşik değer Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre belirlendi.

Koroner anjiyografi için Philips koroner anjiyografi cihazı kullanılmıştır. Judkins tekniği ile sağ femoral arterden (sağ femoral arteri giriş için uygun olmayanlarda sırasıyla sol femoral arter veya radial arterler) 6F sheat kullanılarak koroner anjiyografi işlemi gerçekleştirilmiştir. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapılmıştır. Koroner anjiyografisinde $> \%50$ darlık olan 164 kişi hasta grubunu, anjiyografisi normal bulunan 50 kişi ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Koroner arter hastalığı grubu ise kendi içinde klinik ve biyokimyasal özelliklerine göre NSTEMI, USAP ve SAP gruplarına ayrılmıştır.

Koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemek için koroner anjiyografi sonuçları Gensini skoru ile puanlanmıştır (248). Gensini skoru, koroner arterlerdeki darlığın derecesi ve bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplanmıştır. Anjiyografik stenoz derecesine göre; $\%1-25$ arası darlık için 1 puan, $\%26-50$ arası darlık için 2 puan, $\%51-75$ arası darlık için 4 puan, $\%76-90$ arası darlık için 8 puan, $\%91-99$ arası darlık için 16 puan, $\%100$ total lezyon için 32 puan verilir (Şekil-10). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı; sol ana koroner arter (LMCA) 5 ile, proksimal sol ön inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks arter (Cx) 2.5 ile, LAD orta kısmı 1.5 ile, distal LAD, ilk diagonal, proksimal, mid ve distal sağ koroner (RCA), mid distal Cx 1 ile, ikinci diagonal ve posterolateral dal 0.5 ile çarpılır.Cx'in dominant olduğu durumlarda Cx proksimal 3.5 ile mid 2 ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil-11).

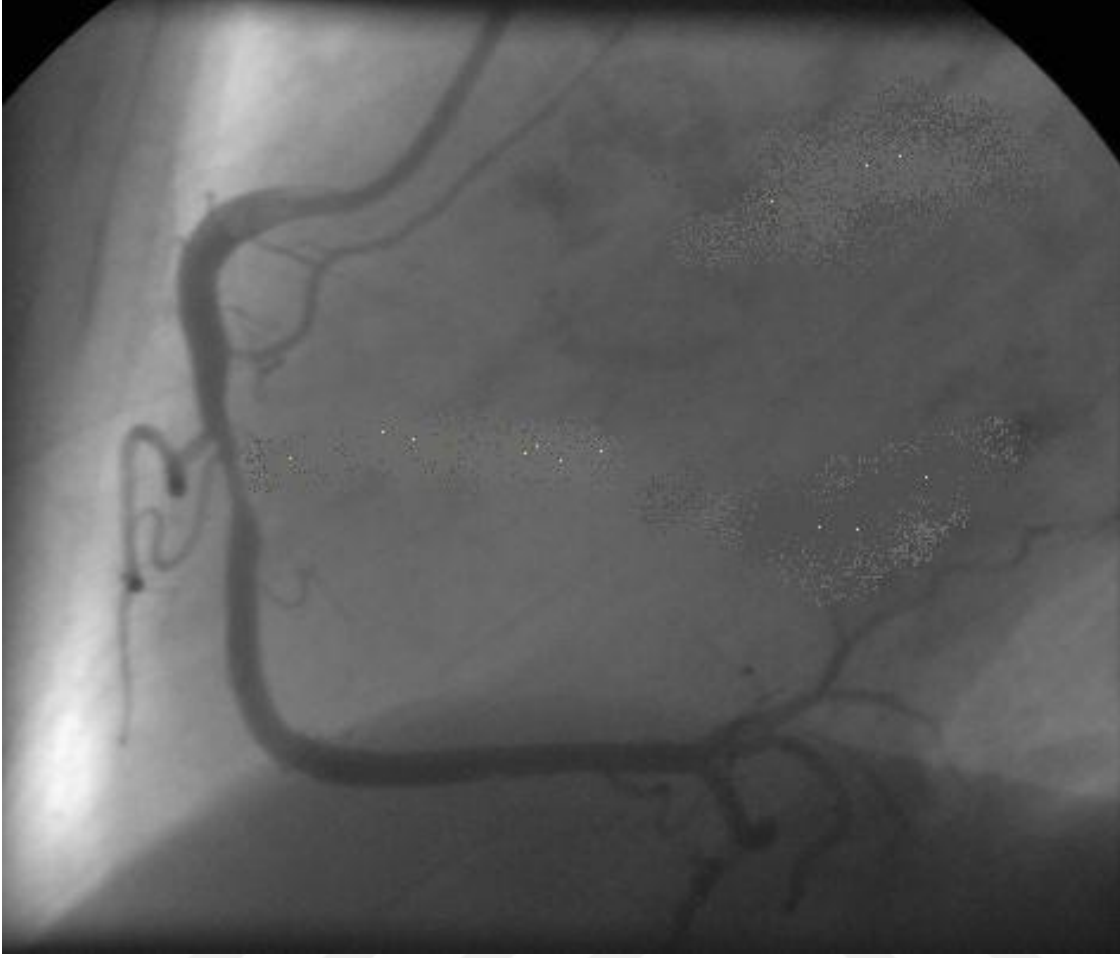


Şekil 10. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.



Şekil 11. Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

Örnek olarak resim 1’de RCA için Gensini skoru, mid %80 darlık yapan lezyon için; yerleşim yeri için katsayı olarak 1 çarpımı alınır, %80 darlık için ise 4 puan verilip bu değerler çarpılarak Gensini skoru hesaplanmış olur: $4 \times 1 = 4$.



Resim 1. Sağ koroner arterin anjiyografik görünümü. Orta segmentte %80 darlık izlenmekte.

İSTATİKSEL ANALİZ

Hastaların demografik özellikleri için verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı (ort \pm SD). Temel klinik özelliklerden kategorik olanlar ki-kare (χ^2) ve Student T testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ bulunması gruplar arasında anlamlı fark olarak kabul edildi. İki nicel değişken arasındaki ilişki korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Spearman's korelasyon katsayısı (r değeri) ile ortaya konuldu. "r" değerinin (-) olması ilişkinin ters yönde, (+) olması aynı yönde olduğu şeklinde değerlendirildi. Mutlak değer olarak 0.250'den küçük r değerleri yok sayılabilecek düzeyde güçsüz bağıllığın göstergesidir. Yeterli düzeyde güçlü kestirim yapılabilecek, nedensellikten söz edilebilecek bağıntılar için en az 0.250 mutlak değer taşıyan r düzeyi aranmıştır. İki'den fazla sayısal değişkenin analizi için Oneway Anova testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde birbirine bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesinde lineer regresyon testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 214 olgu dahil edildi. Bu olguların 164' nün en az bir koroner arterinde, en az >%50 ve üzeri darlık bulunuyordu ve koroner arter hastalığı (KAH) (+) grubu oluşturdular. 50'sinin ise koroner arterleri normal bulundu ve bu olgular da kontrol grubunu oluşturdu. Olguların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve gruplara göre dağılımı Tablo-1 ve Tablo-2 de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı.

	KAH (+)	Kontrol	p değeri
N (Sayı)	164	50	
Erkek	117 (%71.3)	20 (%40)	0,001*
Kadın	47 (%28.7)	30 (%60)	AD
Yaş (yıl, mean±std)	59.46±10.38	54.14±10.49	0,01*
DM	68 (%41.5)	17 (%34)	AD
HT	110 (%67.1)	21 (%42)	0,003*
HL	96 (%58.5)	18 (%36)	0,006*
Sigara	67 (%40.9)	12 (%24)	0,04*
Aile öyküsü	56 (%34.1)	14 (%28)	AD

P<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Çalışmamızdaki koroner arter hastası grubunun ortalama yaşı 59.46 (±10.38), kontrol grubunun ise 54.14 (±10.49) olarak bulundu. KAH grubu olgularının 117'si erkek (%71.3), 47'si kadın (%28,7), 68'i diyabetik (%41.5), 110'u hipertansif (%67.1), 96'sı hiperlipidemik (%58.5), 67'sinde sigara kullanım öyküsü mevcut (%40.9) ve 56'sında koroner arter hastalığı için aile öyküsü pozitif (%34.1). Kontrol grubunda ise olguların 20'si erkek (%40), 30'u kadın (%60), 17'si diyabetik (%34), 21'i hipertansif (%42), 18'i hiperlipidemik (%36), 12'sinde sigara kullanım öyküsü mevcut (%24) ve 14'nde koroner arter hastalığı için aile öyküsü pozitif saptandı (%28).

Hasta grubunda AKŞ 122.15±53.80 mg/dl, total kolesterol 200.64±42.09 mg/dl, LDL-kolesterol 122.71±34.73 mg/dl, HDL-kolesterol 41.05±15.90 mg/dl, TG 199.47±122.07 mg/dl, GFR 85.84±25.97 ml/dk/1.73m², BMI 29.93±3.25 kg/m² iken kontrol grubunda AKŞ 109±29.94 mg/dl, total kolestrol 200.06±38.45 mg/dl, LDL 124.58±34.15 mg/dl, HDL

49.20±20.12 mg/dl, trigliserid 149.18±60.30 mg/dl, GFR 98.70±25.58 ml/dk/1.73m² ve BMI 30.35±4.48 kg/m² idi.

Tablo 2. Olguların diğer özellikleri.

	KAH (+)	Kontrol	p değeri
AKŞ (mg/dl)	122.15±53.80	109±29.94	AD
Total kolesterol (mg/dl)	200.64±42.09	200.06±38.45	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	122.71±34.73	124.58±34.15	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41.05±15.90	49.20±20.12	AD
Trigliserid (TG) (mg/dl)	199.47±122.07	149.18±60.30	AD
GFR (ml/dk)	85.84±25.97	98.70±25.58	AD
REZİSTİN (pg/ml)	25.50±15.44	17.12±8.26	0,003*
BMI (kg/m²)	29.93±3.25	30.35±4.48	AD

P0.05: istatiksels olarak anlamlı

Bu bulgular ışığında yaş açısından koroner arter hastası grup ile kontrol grubu arasında istatiksels olarak anlamlı fark saptandı ($P<0.05$). KAH grubundaki olgular kontrol grubuna göre daha ileri yaşlardı. KAH grubunda erkek olgu sayısı anlamlı derecede fazlaydı. Yine KAH grubunda HT ve HL görülme sıklığı ve sigara kullanım öyküsü kontrol grubuna göre daha yüksekti ($P<0.05$). Buna karşın 2 grup arasında diyabet, obezite, koroner arter hastalığı için pozitif aile öyküsünün varlığı, AKŞ, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyi ve GFR açısından istatiksels olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Rezistin Düzeyi

Serum rezistin düzeyi KAH grubunda 25.50 ± 15.44 pg/ml, kontrol grubunda ise 17.12 ± 8.26 pg/ml olarak saptandı. Böylece çalışmamızda amaçladığımız üzere, yüksek serum rezistin düzeyinin koroner arter hastalığının varlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngördüğünü gösterdik ($P:0.003$). KAH grubu kendi içinde klinik durumuna göre SAP (N:80), USAP (N:39) ve NSTEMI (N:45) olarak ayrıldı ve alt grup analizi yapıldı. Her 3 grupta da rezistin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. SAP grubunda rezistin düzeyi 25.39 ± 13.36 pg/ml ($P<0.05$), USAP grubunda 24.95 ± 18.01 pg/ml ($P<0.05$) ve NSTEMI grubunda 28.16 ± 16.48 pg/ml ($P<0.05$) idi (Tablo-3 ve 4). Buna karşılık KAH alt grubunu oluşturan SAP, USAP ve NSTEMI grupları arasında, rezistin düzeyi bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

Tablo 3. Alt gruplara göre rezistin düzeyleri.

		N	Ortalama	Std. Sapma
Rezistin (pg/ml)	Kontrol	50	16,67	8,54
	SAP	80	25,39	13,36
	USAP	39	24,95	18,01
	NSTEMI	45	28,16	16,48
	Total	214	23,48	14,53

Tablo 4. Alt gruplar arasındaki rezistin düzeylerinin karşılaştırılması.

	KLİNİK DURUM	KLİNİK DURUM	p
REZİSTİN (pg/ml)	KONTROL (0)	1	0.001
		2	0.005
		3	0.001
	SAP (1)	0	0.001
		2	0.876
		3	0.298
	USAP (2)	0	0.005
		1	0.876
		3	0.297
	NSTEMI (3)	0	0.001
		1	0.298
		2	0.297

0:Kontrol, 1:SAP, 2:USAP, 3:NSTEMI

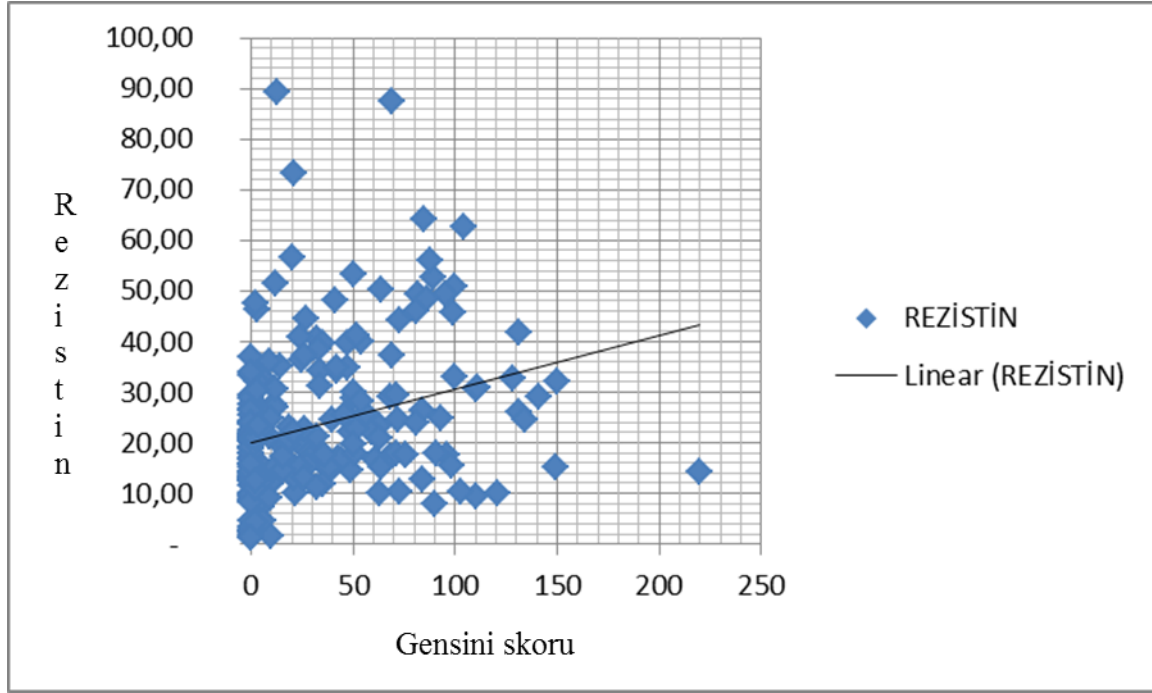
Spearman's korelasyon analizi serum rezistin düzeyi ile koroner anjiyografide saptanan Gensini skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi ($r=0.360$, $P=0.010$) (Tablo-5 ve Şekil-2).

Tablo 5. Rezistin düzeyi ve Gensini skorunun Spearman's korelasyon testi ile karşılaştırılması.

			Rezistin	Gensini
Spearman's rho	Rezistin	Korelasyon kats:	1.000	0.360(**)
		Sig.(2-tailed)	.	.000
		N	214	214
	Gensini	Korelasyon kats:	.360(**)	1.000
		Sig.(2-tailed)	.000	.
		N	214	214

**Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).

Bu sonuçlar göstermektedir ki serum rezistin düzeyinin yüksekliği, koroner arter hastalığının varlığını ve anjiyografik olarak ciddiyetini öngörmektedir. Buna karşılık patolojik olarak koroner arter hastalığının ciddiyeti (SAP, USAP ve NSTEMI) ile serum rezistin düzeyi yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşan bir ilişki saptanmamıştır.



Resim 2. Gensini skoru ve serum rezistin düzeyinin korelasyon grafiği.

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenidir. Koroner arter hastalığının sessiz olduğu dönemde yakalanması ve hastaya koroner arter hastalığı tanısı konularak prognozunun ve taşıdığı risklerin özellikle non-invaziv testlerle belirlenmesi, büyük önem taşır. Birçok bağımsız risk faktörü yanısıra, insülin direnci yeni ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Rezistinin, insülinin hedef organları olan karaciğer, kas ve yağ dokusunda glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilgili sinyal iletim yolları ve transkripsiyon faktörlerini etkileyerek, insülin direncine neden olduğu, ilk kez 2001 yılında Stepan ve ark. tarafından belirtilmiştir (16). Daha sonra 2006 yılında Zhou ve ark. (246) ve 2007 yılında Fan ve ark. (249) rezistin ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi ele almışlardır. İnsülin rezistansı doğrudan KAH gelişimine neden olabilir. Ohmori ve ark. (250), Reilly ve ark. (21) ve Pischon ve ark. (251) yaptıkları çalışmalarla, rezistinin inflamasyonu tetikleyerek, aterosklerotik plakla metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı kuran efektör molekül olduğunu gösterdiler.

Rezistinin, çeşitli proaterosklerotik yolları aktive ederek ve endotelial disfonksiyona yol açarak ateroskleroza katkıda bulunabileceği, Verma ve ark. (244) ve Kawanami ve ark. (243) tarafından gösterilmiştir. Endotel kardiyovasküler ve metabolik yollar arasındaki önemli bir bağlantı noktasıdır. İnsülin rezistansı ise doğrudan endotelial disfonksiyona neden olur (252). Endotelial disfonksiyon ise aterosklerozun en erken ve tamamlayıcı basamağıdır (253). Rezistin fosfatidilinozitol-3 kinaz ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1-2 yollarını aktive ederek düz kas hücre çoğalmasını uyarır (245). Ayrıca AP-1 bölgesine bağlanarak endotelin 1'in aktivitesini düzenler. Sonuçta adhezyon molekülleri ve kemokinlerin düzeyi artarken, TNF reseptörü ile ilişkili faktör-3'ün düzeyi azalır (244).

Çalışmamızda serum rezistin düzeyinin KAH grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. Daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde serum rezistin düzeyinin KAH'da artışı gösterilmişti. Reilly ve ark. (21) koroner aterosklerozun kantitatif bir göstergesi olan koroner arter kalsifikasyonunun bağımsız olarak serum rezistin düzeyi ile korele olduğunu gösterdiler. Burnett ve ark. (254) premature koroner arter hastalığı olanlarda, kontrol grubuna göre yüksek serum rezistin düzeyleri saptadılar. Buna karşılık KAH alt grubunu oluşturan SAP, USAP ve NSTEMI grupları arasında, rezistin düzeyi bakımından,

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda yüksek serum rezistin düzeyinin KAH varlığını öngördüğünü ancak patolojik olarak KAH ciddiyetini saptamakta yetersiz kaldığını gördük. Qiao ve ark. (247) ise yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın aksine serum rezistin düzeyinin NSTEMI, USAP ve SAP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadılar.

Gensini skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Gensini skoru, koroner arterdeki darlığın derecesi ve bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplanır. Korelasyon analizi serum rezistin seviyesinin Gensini skoru ile pozitif yönde korele olduğunu gösterdi. En yüksek serum rezistin düzeyleri Gensini skoru en yüksek grupta saptandı.

İnsanda rezistin seviyesinin, inflamasyon hücrelerinde adipositlerden daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterildi (255,256,242). Rezistin gen ekspresyonu birçok faktör tarafından etkilenir. Örneğin; akut endotoksemi serum rezistin seviyesinde 7 kat artışa neden olur (257). Bu da AKS'da rezistinin metabolik süreçten ziyade inflamatuvar sürecin bir parçası olarak yükseldiği hipotezini doğrulamaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda yüksek serum rezistin düzeyinin, KAH varlığını öngördüğünü ve anjiyografik olarak KAH'nın ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile pozitif yönde korelasyona sahip olduğunu saptadık. Buna karşılık yüksek serum rezistin düzeyinin KAH'nın patolojik olarak ciddiyetini göstermedeki gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak rezistinin serum düzeyini etkileyecek ek bir tıbbi durumu olmayan hasta alt grubunda, koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı hakkında bir fikir edinebilmek için koroner anjiyografi yapılmadan önce sadece serumdan incelenebilecek bir parametre olan rezistin düzeylerinin bu amaca uygun olduğu fikri bu çalışmada da desteklenmektedir. Yine de rezistin ölçümlerinin daha hızlı ve ucuz olarak yapılıp rutin kullanıma girebilmesi için daha fazla literatür bilgisi sağlayabilecek çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42
3. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
4. Onat A, Dursunoglu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int J Cardiol* 1997;61:69-77.
5. Razum O. Is mortality from ischaemic heart disease in Turkey among the highest in Europe? *Atherosclerosis* 2001;158:499-500.
6. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu E, Malloy M, Kane J, Bersot T. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000; 41:1290-301.
7. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001;29:8-19
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135
9. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53:245
10. Ridker PM. Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363.
11. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta analysis. *JAMA* 2002;288:2015.
12. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-9.
13. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.

14. Kratchmarova DE, Kalume B, Blagoev PE, Scherer AV, Podtelejnikov H, Molina PE, et al. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002;1:213-22.
15. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
16. Steppan, C.M., et al. 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. **409**:307–312.
17. Holcomb, I.N., et al. 2000. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*. **19**:4046–4055.
18. Steppan, C.M., et al. 2001. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**:502–506.
19. H.S. Jung, K.H. Park and Y.M. Cho *et al.*, Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis, *Cardiovasc Res* 2006;(69):76–85
20. Rajala, M.W., Obici, S., Scherer, P.E., Rossetti, L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111(2):225-30.
21. P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe, A. Rohatgi, M.A. Lazar and D.J. Rader, Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932–9.
22. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
23. Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 1999 Apr-May;9(3- 4):86-91.
24. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidationspecific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb*. 1994 Apr;14(4):605–16.
25. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol*. 1999 Feb;90(2):153–6.
26. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science*. 1996 May 3;272(5262):6858.

27. Rayment NB, Moss E, Faulkner L, Brickell PM, Davies MJ, Woolf N, Katz DR. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res.* 1996 Dec;32(6):1123–30.
28. Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation.* 1995 Feb 1;91(3):619-22.
29. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis.* 1998 Aug;139(2):205-22. 51.
30. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1876-90.
31. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999 Jul;145(1):33-43.
32. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warrier RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1996 May 1;97(9):2130-8.
33. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest.* 1997 Jun 1;99(11):2752-61.
34. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts genderspecific effects on atherogenesis in apolipoprotein E^{-/-} mice. *J Interferon Cytokine Res.* 2002 Jun;22(6):661-70.
35. Laurat E, Poirier B, Tupin E, Caligiuri G, Hansson GK, Bariety J, Nicoletti A. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2001 Jul 10;104(2):197-202.
36. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, Humbert Y, Chvatchko Y, Tedgui A. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001 Sep 28;89(7):E41-5.52
37. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune

- responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Feb 1;102(5):1596-601. Epub 2005 Jan 21.
38. Elhage R, Jawien J, Rudling M, Ljunggren HG, Takeda K, Akira S, Bayard F, Hansson GK. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2003 Jul 1;59(1):234-40.
 39. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb*. 1994 Aug;14(8):1305-14.
 40. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis*. 1995 Apr 7;114(1):45-54.
 41. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: 57 effects of tissue factor pathway inhibitor on plaquethrombogenicity under flow conditions. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1780-7.
 42. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198.
 43. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology . *Circulation* 1999;100:1481-1492.
 44. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assman G. Coronary heart disease in high risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-471.
 45. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
 46. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge : Harvard University Pres ; 1980.
 47. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice : Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
 48. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76(suppl C) : 69C-77C.

49. Walker ARP. Cholesterol : How low is low enough? *BMJ* 1999 ; 318:538.
50. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303:276-282.
51. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989;60:455-461.
52. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-1241.
53. Dansky HM, Fisher EA. High-density lipoprotein and plaque regression: The good cholesterol gets even better (editorial). *Circulation* 1999;100:1762-1763.
54. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and 58 young adults : The Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med* 1998;338:1650-1656.
55. Berenson GS, Srinivasan SR .Prevention of atherosclerosis in childhood (comment). *Lancet* 1999;354:1223-1224.
56. Rainwater DL, McMahan CA, Malcolm GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth : Apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arteriel lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:753-761.
57. Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein (a) : The debate. *Am J Cardiol* 1998;82:26Q-33Q.
58. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke : A statement for healthcare Professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;96:3243-3247.
59. Chen Z-M, Xu Z, Collins R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China : A 16-year prospective study. *JAMA* 1997;278:1500-1504.
60. Lam TH, He Y, Li LS, et al. Mortality attributable to cigarette smoking in China . *JAMA* 1997;278:1505-1508.

61. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol : The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999;282:2149-2155.
62. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
63. Yoshimura M, Yause H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm : Significance of endothelial nitric oxide synthase gene T -786 C and missense Glu 298 Asp variants (abstr.) *Circulation* 1999;100 (suppl):I-819.
64. Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990;8 (suppl): S3-S8.
65. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-249.
66. Solberg LA, Strong JP, Holme I, et al. Stenoses in the coronary arteries : Relation to atherosclerotic lesions, coronary heart disease, and risk factors-The Oslo Study . *Lab Invest* 1985;53:648-655.
67. Reed DM, MacLean CJ, Hayashi T. Predictors of atherosclerosis in the Honolulu Heart Program : I. Biologic, dietary and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1987;126:214-225.
68. Reed DM, Marcus E, Hayashi T. Smoking as a predictor of atherosclerosis in the Honolulu heart program. *Adv Exp Med Biol* 1990;273:17-25.
69. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group : Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.
70. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 1999;144:403-408.
71. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282.
72. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110-2116.
73. Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers (abstr.). *Circulation* 1998,98(suppl I):I-145.

74. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:299-302.
75. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44:871-876.
76. Grines CL, Topol EJ, O Neil WW, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:298-303.
77. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : Mechanism of the smokers paradox from the GUSTO-1 trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1222-1229.
78. Lundergan CF, Reiner JS, McCarthy WF, et al. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy : Importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen- The GUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:641-647.
79. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994;14:617-621.
80. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92:2432-2436.
81. Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schmohr P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:438-447.
82. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease : A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920-926.
83. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
84. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment . *JAMA* 1996;275:1571-1576.
85. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 1987;60:1E-8E.
86. Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49(suppl 196):33-41.

87. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus . *Lab Invest* 1968;18:538-551.
88. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk factor profile and long term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: Findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282:2012-2018.
89. McGill HC Jr, Strong JP, Tracy RE, et al. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2222-2228.
90. McGill HC Jr, Strong JP, Tracy RE, et al. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1108-1118.
91. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women : AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement . *Circulation* 1999;100:1134-1146.
92. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet*.
93. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction : A case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:612-619.
94. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-942.
95. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events : A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
96. American Diabetes Association . Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes : 10-11 February 1998, Miami, Florida . *Diabetes Care* 1998;21:1551-1559.
97. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.

98. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus . DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
99. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease : Guidance from Framingham – A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction, American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
100. Walsh BW, Schiff I, Rosner b, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
101. Roest M, Van der Schouw YT, De Valk B, et al. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation* 1999;100:1268-1273.
102. Strong JP, Restrepo C, Guzman M. Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans : II . Comparison of lesion by age, sex and race. *Lab Invest* 1978;39:364-369.
103. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group : Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Am J Pathol* 1998;153:1023-1033.
104. Wallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In : Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (Eds.). *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996; 2,295-300.
105. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *NEJM* 1986;314:488.
106. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis: Fibrous plaque formation. *J Exp Med* 1972;136:769-89.
107. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988;318:1493-8.
108. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanism of monosit recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993;69 Suppl 1:19-29
109. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;83 Suppl 2:128.

110. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1024-8.
111. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb , Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assesment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
112. Salonen JT, Yla Herthula S, Ymamato R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of craotid atherosclerosis. *Lancet* 1996;348 Suppl 1:4-7.
113. Celermajer DS. Endothelial dsyfunction: Does it matter ? Is it reversible ? *Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
114. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: A clinical perspective. *Heart* 1998;79:429-31.
115. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
116. Kültürsay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:61-4
117. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-4.
118. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004;15:242-6.
119. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt 2):S1-14.
120. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.
121. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):717-23.

122. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.
123. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-42.
124. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1-8.
125. Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes* 1999;48:272-8.
126. Hallakou S, Doare L, Foufelle F, et al. Pioglitazone induces in vivo adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 1997;46:1393-9.
127. Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996;271:5301-4.
128. Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998;138:644-52.
129. Damjanovic SS, Petakov MS, Raicevic S, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by transphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:147-54.
130. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
131. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
132. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
133. Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711-7.
134. Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:590-4.
135. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.

136. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-7.
137. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
138. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-41.
139. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6.
140. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
141. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001;142:5198-202.
142. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:1243-52.
143. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2909-12.
144. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319-36.
145. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
146. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14564-8.
147. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000;26:178-82.
148. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25.

149. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
150. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.
151. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2126-33.
152. Chen XL, Lee K, Hartzell DL, et al. Adipocyte insensitivity to insulin in growth hormone-transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:933-7.
153. Bulow B, Ahren B, Erfurth EM. Increased leptin and tumour necrosis factor alpha per unit fat mass in hypopituitary women without growth hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 2001;145:737-42.
154. Zilberfarb V, Siquier K, Strosberg AD, Issad T. Effect of dexamethasone on adipocyte differentiation markers and tumour necrosis factor- α expression in human PAZ6 cells. *Diabetologia* 2001;44:377-86.
155. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:19-29.
156. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
157. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : Implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176-88.
158. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
159. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
160. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
161. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.

162. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
163. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
164. Ibanez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1592-7.
165. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou DA. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:905-11.
166. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998;27:1296-303.
167. Ritchie DG. Interleukin 6 stimulates hepatic glucose release from prelabeled glycogen pools. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 1):E57-64.
168. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136:2143-9.
169. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
170. 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.
171. Freed M, Fuell D, Menci L, Heise M, Goldstein B. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide
172. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
173. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
174. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adi-Pose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.

175. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8:335-8.
176. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-85.
177. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. 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;98:2005-10.
178. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
179. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
180. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.
181. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999;146:609-20.
182. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-6.
183. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
184. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
185. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
186. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.

187. 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;86:1930-5.
188. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
189. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. 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;103:137-42.
190. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
191. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
192. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
193. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-8.
194. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
195. Hotta K, Funahashi 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;50:1126-33.
196. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E443-8.
197. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.

198. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
199. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:314-7.
200. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:285-9.
201. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52:667-74.
202. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
203. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:909-14.
204. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. 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;96:1723-32.
205. Yokota T, Meka CS, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002;109:1303-10.
206. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
207. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
208. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, 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;105:2893-8.
209. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.
210. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocytederived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
211. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
212. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
213. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
214. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084-9.
215. Santini F, Marsili A, Mammoli C, et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC5-7.
216. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1266-71.
217. Iyengar P, Scherer PE. Adiponectin/Acrp30, an adipocyte-specific secretory factor: Physiological relevance during development. *Pediatr Diabetes* 2003;4:32-7.
218. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
219. Cianflone K, Maslowska M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995;25:817-25.
220. Cianflone K, Kalant D, Marliss EB, Gougeon R, Sniderman AD. Response of plasma ASP to a prolonged fast. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:604-9.

221. Sniderman AD, Cianflone KM, Eckel RH. Levels of acylation stimulating protein in obese women before and after moderate weight loss. *Int J Obes* 1991;15:333-6.
222. Koistinen HA, Vidal H, Karonen SL, et al. Plasma acylation stimulating protein concentration and subcutaneous adipose tissue C3 mRNA expression in nondiabetic and type 2 diabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1034-9.
223. Ylitalo K, Pajukanta P, Meri S, et al. Serum C3 but not plasma acylation-stimulating protein is elevated in Finnish patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:838-43.
224. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, et al. Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1433-8.
225. Doolittle MH, Ben-Zeev O, Elovson J, Martin D, Kirchgessner TG. The response of lipoprotein lipase to feeding and fasting. Evidence for posttranslational regulation. *J Biol Chem* 1990;265:4570-7.
226. Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, Cianflone K. Plasma acylation stimulating protein, adipsin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest* 1999;29:679-86.
227. Saleh J, Blevins JE, Havel PJ, Barrett JA, Gietzen DW, Cianflone K. Acylation stimulating protein (ASP) acute effects on postprandial lipemia and food intake in rodents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:705-13.
228. Scantlebury T, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation by retinoic acid of acylation-stimulating protein and complement C3 in human adipocytes. *Biochem J* 2001;356(Pt 2):445-52.
229. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, et al. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylationstimulating protein and insulin. *J Biol Chem* 1999;274:18243-51.
230. Ahren B, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1037-43.
231. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: For better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30:13-9.
232. Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K. Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylationstimulating protein. *Endocrinology* 2000;141:1041-9.

233. Harte A, McTernan PG, Rajkumar C, Leah A, Barnett A, Smith S, Kumar S. TNF-alpha mediates the insulin-mediated increase in angiotensinogen and angiotensin II production and its suppression by rosiglitazone in isolated human subcutaneous adipocytes. *Diabetes* 2003;52:A82.
234. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138:1512-9.
235. Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
236. Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992;90:2434-8.
237. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002;147:173-80.
238. Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002;277:19754-61.
239. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, et al. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002;51:1737-44.
240. Moore GB, Chapman H, Holder JC, et al. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:735-41.
241. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: A new link between obesity and insulin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:437-8.
242. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:472-6.
243. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:415-9.
244. S. Verma, S.H. Li and C.H. Wang *et al.* Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction, *Circulation* 2003;108:736-40.

245. P. Calabro, I. Samudio, J.T. Willerson and E.T. Yeh. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004;101:3335-40.
246. W. Xu, L. Yu, W. Zhou and M. Luo. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:376-82.
247. Xiao-zhi Qiao, Yun-mei Yang, Zhe-rong Xu, and Li-ai Yang. Relationship between resistin level in serum and acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 2007;8(12):875-80.
248. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
249. Fan H.Q., Gu N., Liu F., Pan X.Q., Guo M., Chen R.H., Guo X.R. Prolonged exposure to resistin inhibits glucose uptake in rat skeletal muscles. *Acta Pharmacol. Sin.* 2007; **28**(3):410-16.
250. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Taniguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance inflammation, and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; **46**(2):379-80.
251. Pischon T., Bamberger C.M., Kratzsch J., Zyriax B.C., Algenstaedt P., Boeing H., Windler E. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes. Res.* 2005; **13**(10):1764-71.
252. Mather K.J., Verma S., Anderson T.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol* 2001; **37**(5):1344-50.
253. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; **105**(5):546-9.
254. Burnett M.S., Lee C.W., Kinnaird T.D., Stabile E., Durrani S., Dullum M.K., Devaney J.M., Fishman C., Stamou S., Canos D., *et al.* The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005;**182**(2):241-8.
255. Yang R.Z., Huang Q., Xu A., McLenithan J.C., Eisen J.A., Shuldiner A.R., Alkan S., Gong D.W. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2003;**310**(3):927-35.
256. Kaser S., Kaser A., Sandhofer A. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2003; **309**(2):286-90.

257. Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos. Med* 2004; **1**(2):e45.

