

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUS TİP II HASTALARINDA KORONER ARTER
HASTALIĞI GELİŞİMİ İLE ADİPONEKTİN VE ADİPONEKTİN/LEPTİN
ORANI İLİŞKİSİ**

Dr. Emre ERKAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

2011

I

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUS TİP II HASTALARINDA KORONER ARTER
HASTALIĞI GELİŞİMİ İLE ADİPONEKTİN VE ADİPONEKTİN/LEPTİN
ORANI İLİŞKİSİ**

Dr. Emre ERKAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Göksel KAHRAMAN

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kocaeli 2011

Etik Kurul Onay Tarih ve Karar Numarası: 02/02/2010 KKA EK – 3/10

Proje No: 2010/21

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinin ve Kardiyoloji Kliniğimizin kurucusu olan ve bugünlere gelmemizde büyük emeği bulunan, 2008 yılında kaybettiğimiz, rahmetle andığımız ve eksikliğini her zaman hissettiğimiz, daima hissedeceğimiz büyük hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Tıp Fakültesi Eğitimim ve Uzmanlık Eğitimim sırasında her defasında beni güler yüzleri ile karşılayan ve onbir yıl boyunca her zaman her konuda yanımda hissettiğim eşsiz hocalarıma, uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgiyi bizlere aktarmak için çabasını daima hissettiğimiz, desteği ile gururlanıp uzman birer doktor olmamızda sadece tıp bilgisiyle değil sosyal olarak da bizi yetiştiren eşsiz bilim insanı Prof. Dr. Dilek Ural'a, uzmanlık eğitimimde sorunlara yaklaşma tarzıyla, sakin, emin ve kendisine olan güveniyle kendime örnek aldığım Prof. Dr. Ertan Ural'a, Türkiye'nin en iyi aritmi bilgisine sahip olduğuna inandığım ve bizlerinde bu konuda uzman olarak yetişmemizi sağlayan Prof. Dr. Ahmet Vural ve Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır'a, bildiği herşeyi öğretmeye çalışan, minnet duyduğum Doç. Dr. Güliz Kozdağ'a, bizlere ağabeylik şefkati ile yaklaşan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Doç. Dr. Tayfun Şahin'e, eğitimim süresince karşılaştığımız her türlü zorlukta bir ağabey sıcaklığı ile her zaman desteğini hissettiğim Doç. Dr. Teoman Kılıç'a ve Yrd. Doç. Dr. H. İ. Ulaş Bildirici'ye, asistanlık döneminde bir süre birlikte yetiştiğimiz eşsiz insan Yrd. Doç. Dr. Umut Yengi Çelikyurt'a teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim ve tez çalışmamda üstün bilgilerinden faydalandığım, beni her konuda destekleyip her konuda yanımda olmasının verdiği güvenle hazırladığım bu tezde danışman hocam Doç. Dr. Göksel Kahraman'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmamda yoğun emekleri bulunan çok değerli Nurşen Alkaya ile Banu Türemen'e ve laboratuvar görevlisi Mehmet Pamuk'a teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda klinikte çalışma ortamını paylaştığım tüm Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hekimlerine, bana her zaman destek olan, çalışmaya başladığım ilk günden bu yana yardımlarını esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim ve öğrenimim sürecinde desteklerini her an hissettiğim sevgili babam Hamit Şadi Erkal ile sevgili annem Sezgin Erkal'a ve sevgili kardeşlerim Merve Yılmaz ile Meryem Erkal'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez hazırlık sürecinde her an yanımda olan ve beni her konuda destekleyen sevgili eşim Meryem Erkal'a ve beni kendi çocuklarından ayırmayan yeni ailem Kurtuldu Ailesine sonsuz teşekkür ederim. En son henüz dünyaya gelmeden varlığıyla beni heyecanlandıran ve motive eden doğmak üzere olan sevgili kızım Asya Secem Erkal'a sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2	GENEL BİLGİLER	4
2.1	Ateroskleroz	4
2.1.1	Tanım	4
2.1.2	Epidemiyoloji.....	4
2.1.3	Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	5
2.1.3.1	Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	6
2.1.3.2	Ateroskleroza Yatkın Bölgeler.....	7
2.1.3.3	Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi	8
2.1.3.4	Düz Kas Çoğalması.....	8
2.1.3.5	İnflamasyon ve İmmün Mekanizmalar	9
2.1.4	Ateroskleroza Etkileyen Faktörler	9
2.1.4.1	Lipoproteinler.....	10
2.1.4.2	Sigara.....	10
2.1.4.3	Hipertansiyon	12
2.1.4.4	Diyabetes Mellitus	12
2.1.4.5	Aile Öyküsü	13
2.1.4.6	Cinsiyet	14
2.1.4.7	Yaş	14
2.2	Yağ Dokusu ve Adiponektin.....	15
2.2.1	Adiponektin Moleküler Yapısı.....	15
2.2.2	Adiponektin Reseptörü.....	17
2.2.3	Adiponektin Sentezi ve Belirleyicileri.....	17
2.3	Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Adiponektin.....	18
2.4	Leptin	24
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1	Hasta Popülasyonu	32
3.2	Biyokimya Analizi	34
3.3	Görüntüleme Yöntemleri	34
3.4	İstatistiksel Analiz.....	35
4	BULGULAR.....	36
4.1	Temel Özellikler.....	36
4.2	Temel Laboratuar Parametreleri ve Karotis İntima-Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması	37
4.3	Adiponektin, Leptin seviyesi ve Adiponektin/Leptin oranı ile Korelasyon Gösteren Parametreler	39
5	TARTIŞMA	47
5.1	Çalışmamızın Kısıtlılıkları.....	53
6	SONUÇ.....	55
7	ÖZET.....	56

8	SUMMARY	58
9	KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

KAH	koroner arter hastalığı
DM	diyabetes mellitus
NO	nitrik oksit
NF	nükleer faktör
RAS	renin anjiyotensin aldosteron sistemi
AT II	anjiyotensin II
ADE	anjiyotensin dönüştürücü enzim
TNF	tümör nekroz faktörü
IL-6	interlökin-6
CRP	C-Reaktif protein
PAI-1	plazminojen aktivatör inhibitör-1
YMA	yüksek molekül ağırlıklı form
DMA	düşük molekül ağırlıklı form
PPAR	peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
AMPK	adenozin monofosfat kinaz
NOS	nitrik oksit sentaz
AMP	adenozin mono fosfat
VKİ	vücut kitle endeksi
ASA	asetil salisilik asit
HbA1C	hemogloblin A1C
HDL-K	yüksek yoğunluklu kolesterol
LDL-K	az yoğunluklu kolesterol
VLDL-K	çok az yoğunluklu kolesterol
TG	trigliserid
TK	total kolesterol
HsCRP	yüksek duyarlılık C reaktif protein
TSH	tiroid uyarıcı hormon
%	yüzde
mg/dL	miligram/desilitre
pg/mL	pikogram/mililitre

ng/dL	nanogram/desilitre
$\mu\text{g/mL}$	mikrogram/mililitre
U/L	ünite/litre
MHz	megahertz
HT	hipertansiyon
MS	metabolik sendrom
SAB	sistolik arteryel basınç
DAB	diastolik artelyel basınç
ST3	serbest T3
ST4	serbest T4
HB-EGF	heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü
DNA	deokrisibo nükleik asit
RNA	reoksiribonükleik asit
AMI	akut miyokard enfarktüsü
mmHg	milimetre civa
AKŞ	açlık kan şekeri
İD	insülin direnci
NF-kB	nükleer transkripsiyonel faktör kappa B
JAK	janus kinase
STAT	signal transducers and activators of transcription
NPY	nöropeptid Y
FFA	serbest yağ asitleri
IRS	insülin reseptör sübstrat
TGF- β	transforming growth faktör- β
ROS	reaktif oksijen türleri
AST	aspartat aminotransferaz
ALT	alanin aminotransferaz
KVH	kardiyovasküler hastalık

TABLolar DİZİNİ

TABLO – 1: YAĞ DOKUSUNDAN SALINAN PROTEİN FAKTÖRLERİ VE ADİPOKİNLER	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 5
TABLO-2: ADİPONEKTİN SALGILANMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	18
TABLO-3: ADİPONEKTİN ÇEVRE-İLAÇ ETKİLERİ	23
TABLO-4: GRUPLARDAKİ HASTA SAYILARI VE MEVCUT KORONER ARTER DARLIKLARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
TABLO-5: KORONER ANJİYOGRAFİ ENDİKASYONLARI	33
TABLO-6: DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	36
TABLO-7: BAŞVURU ESNASINDAKİ MEDİKAL TEDAVİ	37
TABLO-8: BAZAL BİYOKİMYA DEĞERLERİ	38
TABLO-9: KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	36
TABLO-10: GRUP I İLE GRUP II'NİN SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI	39
TABLO-11: SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI İLE KORELASYON GÖSTEREN PARAMETRELER	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 0
TABLO-12: GRUP I'DE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI İLE KOLESTEROL PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON	41
TABLO-13: GRUP II'DE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI İLE LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 2
TABLO-14: SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI İLE KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIKLARININ KORELASYON KAT SAYISI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 2
TABLO-15: CİNSİYETE GÖRE AYARLANMIŞ ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANLARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 3
TABLO-16: SİGARAYA GÖRE AYARLANMIŞ SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANLARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. 3

TABLO-17: MEDİKAL TEDAVİYE GÖRE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.4
TABLO-18: HİPERTANSİYON VARLIĞINDA SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANLARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.4
TABLO-19: GRUP I, GRUP II A VE GRUP II B'NİN SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.4
TABLO-20: GRUP I İLE GRUP II A'NİN SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.4
TABLO-21: GRUP II A VE GRUP II B'NİN SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI 46
TABLO-22: KORONER ARTER DARLIK DERESESİ İLE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN SEVİYESİ VE ADİPONEKTİN/LEPTİN ORANI ARASINDAKİ KORELASYON 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. ADİPONEKTİN YAPISI VE ALANLARI.....	16
ŞEKİL 2. ADİPONEKTİNİN MULTİMER FORMASYONLARI	16
ŞEKİL 3. ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ.	17
ŞEKİL 4. ADİPONEKTİN SENTEZİ.....	18
ŞEKİL 5. OBEZİTE VE ADİPONEKTİN	19
ŞEKİL 6. ADİPONEKTİNİN ANTI-İNFLAMATUVAR ROLÜ	20
ŞEKİL 7. METABOLİK SENDROM VE ADİPONEKTİN.....	21
ŞEKİL 8. ATEROSKLEROZ VE ADİPONEKTİN.....	22
ŞEKİL 9. ADİPONEKTİNİN KLİNİK ETKİLERİ.	23
ŞEKİL 10. LEPTİN RESEPTÖRLERİ VE YAPISI	25
ŞEKİL 11. LEPTİNİN HÜCRE İÇİ SİNYALİZASYON MEKANİZMASI	26
ŞEKİL 12. LEPTİNİN İŞTAH AZALTICI ETKİ MEKANİZMASI.....	28

1 AMAÇ VE KAPSAM

Koroner arter hastalığı (KAH), insanları en üretken çağında etkileyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. En başta gelen ölüm nedenlerinden birisi olup, aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. KAH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere rağmen halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1).

KAH'nın en sık nedeni aterosklerozdur. Bugün bilinmektedir ki ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenabilir (2).

Bugün için KAH'a ait tanımlanmış pek çok geleneksel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin saptanması ve tedavisi, asemptomatik bireylerde KAH ve belirlenmiş hastalığı olan KAH tanılı kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir (3).

Diyabetes mellitus (DM) ve KAH kombinasyonu son dekatlarda neredeyse bir epidemi halini almıştır. Hızlı sosyoekonomik gelişme, sanayileşme, ortalama yaşam süresinde artma ve hazır gıda tüketiminin artması bu epidemiyi pekiştirmiştir. Dünyada 150 milyon kişinin DM yakalandığı (erişkin nüfusun yaklaşık %4'ü) ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

DM tip II (DM-II), ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür ve günümüzde KAH eşdeğeri olarak kabul edilen klinik durumlardan biridir. Son zamanlarda diyabet ve diyabet öncüsü olarak kabul edilen metabolik sendrom (MS), insülin direnci (İD) ve bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılan klinik tabloların sanıldığından daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (5). DM-II

patogenezinde İD'nin önemli bir yeri vardır. Aşık diyabet gelişiminden önce İD'de artışla karakterize prediyabetik bir dönem olduğu günümüzde bilinmektedir. Obezite, dislipidemi, HT v.b. geleneksel risk faktörlerinin de genelde eşlik ettiği bu prediyabetik dönemde dahi kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı rapor edilmiştir (6). Eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak, İD'nin ve hiperinsülineminin artan bu kardiyovasküler riske olan katkısı halen tartışmalı bir konudur. DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. İki bin yılında yapılan analizde Dünya'da 141.9 milyon DM-II hastası olduğu tahmin edilmektedir (7). DM-II insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. DM-II hastalarında KAH'a bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır (8).

KAH, diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Diyabetik hastalardaki endotel fonksiyon bozukluğu, proinflamatuvar durum, lipoproteinlerdeki bozukluklar, tromboza eğilim ve otonom fonksiyon bozukluğu artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardır (9).

Ateroskleroz, lipid ve konnektif doku elemanlarından oluşan lökale intimal plakların oluşturduğu bir hastalıktır. Ateroskleroz, çevresel faktörler yanında genetik faktörlerin de rol aldığı çok faktörlü hastalıklar grubundadır. Gerek diyabet gerekse aterosklerozda akut faz protein seviyelerinin artması, makrofajların, T lenfositlerin ve mast hücrelerinin aktiflenmesi bu hastalıkların gelişiminde inflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir (10).

İD hiperinsülinemiden başlayarak MS, bozulmuş glukoz toleransı ve DM-II'ye kadar gidebilen geniş çaplı bir klinik antitedir. Aterosklerozun bu klinik antitenin hangi aşamasında başladığı bilinmemektedir (11).

Aşık diyabet öncesinde kompansatuvar hiperinsülinemi sayesinde kan glukozunun normal sınırlarda tutulduğu, uzun süren bir İD dönemi vardır (12). Bu nedenle dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olan

aterosklerozun ne zaman başladığı, hangi aşamada, nasıl ve ne derece müdahale edilmesi gerektiği oldukça önemlidir. Dolayısıyla aterosklerotik hastaları erken dönemde saptanmada ve bu hastaların risk faktörlerinin belirlenmesinde, İD bir parametre olarak kullanılabilir. Bu açıdan KAH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı olan İD'nin saptanması ve KAH ile olan ilişkisini değerlendirmek önem kazanmaktadır (13,14).

Adiponektin adipositlerden salınan protein yapısında bir hormondur. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu uyarır, plazma trigliserit (TG) seviyelerini azaltır. İD ve aterosklerozda rol oynadığı bilinmektedir (13,14). Bunun yanı sıra insülin reseptör duyarlılığını arttırdığı, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olduğu saptanmıştır (13-15). KAH'da adiponektin seviyelerinin göreceli olarak daha düşük olduğu, glukoz intoleransı prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Adiponektin seviyelerinin normal kan glukoz düzeyi olanlara oranla prediyabetik ve diyabetik hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prediyabetik KAH'da serum adiponektin seviyelerinin prediyabetik olup KAH bulunmayan hastalara göre daha düşük olduğu da saptanmıştır (14,15). Adiponektin düzey artışı ile obezite, dislipidemi, KAH ve İD negatif korelasyon göstermektedir (14).

DM-II KAH eşdeğeri olarak kabul edilmekle birlikte her DM-II hastasında KAH gelişmemektedir. DM-II hastalarında KAH varlığında serum adiponektin seviyelerinin incelendiği çalışmalarda DM-II süresi dikkate alınmamıştır. Çalışmamızda uzun süredir DM-II hastalığı tanısı olan hastalarda, serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranının KAH ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz

2.1.1 Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikime karşı gelişen kompleks inflamatuvar, fibroproliferatif bir cevaptır. Damar duvarında bu birikim plak oluşumuna, vasküler yeniden şekillenmeye, akut ve kronik kan akımı azalmalarına ve hedef organa oksijen taşınmasında zorluklara yol açmaktadır. Endotelyal hasarın muhtemel nedenleri; okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), infeksiyöz ajanlar, toksinler, sigara, hiperglisemi ve HT'dir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelyal hasara yol açabilecek çok sayıda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır.

Ateroskleroz elastik arterlerin ve büyük-orta büyüklükteki müküler arterlerin hastalığıdır. Nadiren daha küçük arterler etkilenirler. Ateroskleroz nedenleri saptanıp tedavi edilirse durdurulabilen veya geriletilebilen çok faktörlü, morbid ve mortal, sadece koroner arterleri değil tüm arteriyel ağacı tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır (16).

Bazı kişiler ateroskleroza diğer insanlardan daha yatkındır. Bu durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Kişinin aterosklerotik risk faktörlerine cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını genellikle genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkiler ve KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler (17).

2.1.2 Epidemiyoloji

Aterosklerozun temel yerleşim yerleri koroner arterler, aorta ve dalları, servikal ve iliak arterlerdir. Anatomik yerleşim neresi olursa olsun tüm bölgelerdeki

patofizyoloji benzerdir. Bu nedenle vasküler bir yatakta ateroskleroz görülmesi diğer vasküler yataklarda da benzer olayların görülme riskini artırır (18).

Önemli bir veri kaynağı olan CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic events) çalışmasının sonuçlarına göre; periferik arter hastalığı olanların %6.4'ünde serebrovasküler olay öyküsü ve yaklaşık üçte birinde (% 30.4) KAH öyküsü saptanmıştır. Benzer örtüşmeler diğer iki grup olan iskemik inme ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gruplarında da görülmüştür. Tüm çalışma hastalarının dörtte birinde (% 26) en az iki vasküler yatağın semptomatik tutulumu gözlenmiştir (19).

Ülkemizde de ateroskleroz ve neden olduğu hastalıklar tüm dünyada olan durumdan hiçte farklı değildir. TEKHARF çalışması KAH'nın ülkemizdeki durumu hakkında bilgiler sunmaktadır. Bu çalışmaya göre; erişkin nüfusta KAH prevalansı % 3.8'dir. Yıllık insidans erkeklerde 840/100 000, kadınlarda ise 620/100 000 olarak saptanmıştır. Ülke genelinde tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42'si KAH'a bağlıdır. KAH mortalitesi erişkin erkeklerde yüz binde 510, kadınlarda ise 530 olarak saptanmıştır. Bu rakamlar Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında koroner ölüm olaylarının ülkemizde her iki cinsde de yüksek düzeylerde olduğunu göstermektedir (20).

2.1.3 Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz öncelikli olarak elastik arterlerin intimasını etkiler. Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde gelişir ve pek çok safhadan geçerler. Süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin etkisiyle gelişen endotel fonksiyon bozukluğuyla başlar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu bu hücrelerin ateroskleroza karşı koruyucu özellikteki maddeler üretme yeteneğini azaltır. Fakat aterosklerotik süreci tetikleyen adezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. Bu sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışında katkısı olan bu önemli proteinler başlıca üç grupta toplanabilir; selektinler, immünoglobulin

üst ailesi ve integrinler. Ayrıca reaktif oksijen türleri de aterosklerozda önemli rol alırlar. Kronik bir süreç olan aterosklerozda plağın oluşumunda, yüksek riskli hale gelişinde ve trombüs oluşumunda da bu reaktif oksijen türleri etkili olurlar (21).

Devamlı küçük travmalara maruz kalan ostium, bifurkasyon bölgesi ve damarların kıvrılma yerleri, endotel fonksiyon bozukluğunun ilk görüldüğü damar kısımlarıdır. Endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ile birlikte intimal kalınlaşma, inflamasyon, immün yanıtlar, lipoprotein oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit aktivasyonu ateroskleroz patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalardır (22).

2.1.3.1 Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir; plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, lökositlerin bağlanma kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve kısıtlayıcıları, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında lölal dengesizlikler gibi. Topluca endotel fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılan bu olaylar aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik olarak ortaya çıkmasında oldukça önemlidirler (23).

Vasküler endotelyum bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagulan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İD durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır.

NO guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1, intrasellüler adezyon molekülü-1, monosit kemoaktif protein gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit yapışmasını, vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, NO'yu peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. NO'nun bu fonksiyonları bozulduğunda intimaya monosit yapışması, düz kas hücre göçü ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar.

Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. DM-II'de görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve İD; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'nun sentezini baskılayarak veya yıkımını arttırarak yapar. NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini baskılar ve prostasiklinin trombosit kümelenmesi üzerindeki baskılayıcı etkisini arttırır (24).

İD ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde öngörülen endotel fonksiyon bozukluğu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde İD varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir.

İD, hiperinsülinemi, obezite, yüksek TG ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) düzeyleri, okside düşük LDL-K, HT ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan MS komponentleri endotel fonksiyon bozukluğu ile yakından ilişkilidir.

Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi endotel hücrelerinde endotelin-1 sentezini arttırmakta, artan endotelin-1 düzeyi ile İD ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır (25).

2.1.3.2 Ateroskleroza Yatkın Bölgeler

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere doğumdan itibaren herkeste belli bölgelerde tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bu intimal kalınlaşmalar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir. Azalmış shear stres ve artan basınç adaptif intimal kalınlaşmayı teşvik ederek basıncı normale çekmeyi hedefler. Ekzantrik intimal kalınlaşma sıklıkla basıncın eşit dağılmadığı bifurkasyonlara yakın ve dallanma bölgelerinde görülür. Kanıtlar akım özelliklerinden daha çok damarın şeklinin adaptif intimal kalınlaşma miktarını belirlediğini ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (26,27).

Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif intimal kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur. Mevcut intimal kalınlaşmalarda erken dönemde bulunan düz kas hücrelerinin aterosklerotik lezyon eklenince klonlaşma göstermeleri lezyon oluşumunda klonal genişlemeyi düşündürmektedir. İleri lezyonların adaptif intimal kalınlaşma olan bölgelerle sınırlı olmamalarına karşın özellikle hayvanlarda HL'nin indüklediği aterosklerozda lezyonlar bu ateroskleroza elverişli alanlarda diğer alanlara göre daha erken ve daha hızlı oluşurlar (28).

2.1.3.3 Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi

Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler, subendotelial intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL-K düzeyi arttığında çok miktarda LDL-K endotelyumdan geçerek intimaya gider. Endotel hücreleri arasında geçirgenliğin artmış olduğu arteriyal ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL-K'nın intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamar sistemi eksiktir. Bu nedenle LDL-K ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL-K'ya afinitesi vardır. Bu sayede LDL-K matrikse bağlanır ve LDL-K havuzu oluşur (29).

LDL-K intimada birikmesi, oksidasyon ve LDL-K komponentlerinin degranülasyonunu içeren bir dizi değişikliğe uğrar. Bunlar LDL-K partikülü üzerine muhtemelen doku makrofajlarınca oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla yapılan oksidatif bir saldırı ile açıklanabilir (30).

2.1.3.4 Düz Kas Çoğalması

Lipid çekirdekleri olan plakların başlıkları bağ dokusu matriksini üreten düz kas hücrelerinin lakünlerini içeren kollajen kafesten oluşmuştur. İntima düz kas hücreleri apoptozisle ölmeye eğilimlidirler ve başlıkların çoğu göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve çoğalması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörlerince sürdürülür. Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Tüm fibrin-trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre çoğalmasının güçlü uyarıcılarıdır (31).

2.1.3.5 İnflamasyon ve İmmün Mekanizmalar

Ateroskleroz artık günümüzde inflamatuvar bir hastalık ve vasküler yatağın zaman zaman alevlenen inflamasyonu olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla aterosklerozda başta lenfositler ve monosit-makrofajlar olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler rol oynar. İnflamasyon hem lokal hem de sistemik olarak tromboz oluşumunu uyarabilir. Yakın zamana kadar sadece homeostazda rolü olduğu düşünülen trombositlerin de inflamatuvar süreçte önemli roller aldığı anlaşılmıştır.

Fonksiyon bozukluğu olan endotele T-lenfositlerin yapıştığı gösterilmiştir. Burada aktive olan lenfositler büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak diğer hücrelerin de aterosklerotik süreçte yer almalarını sağlar. Primer sitokinler; tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-1'dir. Bu maddeler diğer sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. Özellikle interlökin-6'nın uyarılması önemlidir, çünkü bu sitokin tüm akut faz reaktanlarını birden uyanan tek interlökindir. Monositler ve bunlardan oluşan makrofajlar da fonksiyon bozukluğu olan endotele yapışarak intimal alana geçer ve metalloproteinazlar gibi inflamasyonu sürdüren pek çok maddeyi salgırlar. Makrofajlar intimaya girip aktive olunca lölal hücre kümelenmesine ve endotel fonksiyonlarına etki eden güçlü sitokinler salgılanmasına neden olurlar. Makrofajlar hem LDL-K oksidasyonunu hem de okside olmuş LDL-K'nın spesifik temizleyici reseptörler tarafından alınmasını başlatırlar (32).

2.1.4 Aterosklerozu Etkileyen Faktörler

Ateroskleroz genlerle çevre arasında çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Kişinin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler.

Erkeklerde yapılan otopsi çalışmalarında aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan 3 faktör; yüksek kolesterol, düşük HDL-K ve yüksek kan basıncı bireysel değişkenliğin ancak %25'ni açıklamaktadır. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır. Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır (3).

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için, yüksek serum total ve LDL-K, düşük serum HDL-K düzeyleri, sigara içimi, HT, DM-II varlığı ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (33). Risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL-K (veya total kolesterol)'dür (33,34). Total kolesterol (TK) düzeyinin 150 mg/dL'nin altında olduğu toplumlarda başka bir major risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar seyrek (34). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, HT, düşük HDL-K ve DM-II, koroner ateroskleroz oluşumunu artırarak bireyde ateroskleroz oluşmasına yol açar. Ancak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar (35). Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörleri her biri ayrı ayrı klinik bir olaya yol açabilir. Bununla birlikte temelde ateroskleroz için yüksek serum LDL-K düzeyleri tek başına gerekli ve bağımsız bir etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır (33,34). Bilinen ateroskleroz risk faktörleri, hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar (36).

2.1.4.1 Lipoproteinler

Yüksek serum TK ve LDL-K ile düşük serum HDL-K düzeyleri KAH için başlıca bağımsız major risk faktörleridir. Yüksek serum LDL-K düzeyleri primer KAH risk faktörü olarak görülmektedir. Total ve LDL-K düzeyleri ne kadar yüksek ise aterosklerotik olay gelişme riski de o kadar yüksek olmaktadır (33).

Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL-K düzeyi KAH'ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum TK ve LDL-K düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda HDL-K düzeyi bir öngördürücü olamayabilir. Yani düşük HDL-K ve lipid dışı faktörler LDL-K kolesterolün etkisini artırır (35).

2.1.4.2 Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (35-37). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara patogenetik olarak kolesterole bağlı bir faktördür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik etki yaparak KAH riskini artırır (35,38). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı

vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Ayrıca sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur (39).

Sigara kararlı angina için değil ancak AMI için güçlü bir risk faktörüdür (35). Bu durum sigaranın ateroskleroza yol açmadığı ancak belli bir koroner ateroskleroz seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini artırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner ateroskleroz (kabaca intimal yüzeyde plak olmaması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (40). Bu bulgu PDAY çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner ateroskleroz derecesi ile tiyosiyonat (sigaraya maruz kalma göstergesi olup postmortem ölçülmüştür) arasında bir ilişki saptanmamış ancak mikroskopik düzeyde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha erken geçirdiği gözlenmiştir. KAH'a bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombus saptanmıştır. Elimizdeki bilgiler sigaranın doku faktörünün açığa çıkmasını artırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir. Koroner aterosklerozun aksine aort ateroskerozu özellikle abdominal aorta anevrizması sigara içimi ile yakından ilişkilidir (41).

Sigaranın aterojen değil de trombojenik olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (42,43):

- 1- Sigara trombusun aracılık ettiği olgularda (AMI v.b) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın aterosklerozun sadece semptomu neden olduğu durumlarda (angina pektoris) bir risk faktörü değildir.
- 2- Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir.
- 3- AMI'da tromboliz sonrası sigara içenlerde içmeyenlere oranla damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır.
- 4- Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive trombositler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir (44,45).

5-Patofizyolojik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan ateroskleroz ile bağlantısı zayıftır.

6- Sigaranın bırakılmasıyla AMİ riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir (42,46).

2.1.4.3 Hipertansiyon

Sistemik arteryel HT, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. HT ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin sertliği arttığı için sistolik arter basıncı (SAB) yükselir ve diyastolik arter basıncı (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı; SAB ve DAB'dan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin sertleşmesi yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (47). Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. Günümüze dek 50 000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların gösterdiğine göre, tedavi ile SAB ve DAB'da sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalma, koroner olay insidansını % 16 oranında azalttığını göstermiştir (48).

2.1.4.4 Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistik olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan DM-II'dir. DM-II ve hiperkolesterolemi KAH oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (35). TK düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda DM-II'si olanlarda bile aterosklerotik olaylar nadirdir (34). Ayrıca DM-II öncüsü İD ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Ancak İD'nin kendisinin hiperinsülinemi, hiperglisemi (ileri glikolizasyon son ürünleri), hemostatik bozukluklar (trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz) ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri (yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek LDL-K) ve HT'nin tek başlarına rolü net değildir (35).

Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glukoz değerleri de ateroskleroz ile ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (49,50). Yani DM-II'nin hangi mekanizmalarla ateroskleroza teşvik ettiği ve/veya klinik sonuçları çok az anlaşılmıştır. PDAY çalışmasında %8'in üzerindeki glikohemoglobin düzeylerinde 25-34 yaşındaki bireylerin yağlı çizgi yaygınlığında ve sağ koroner arter lezyonlarında artış saptanmıştır (51). Son zamanlarda diyabetik hastalardaki koroner plakların dış görünüşlerinin diyabetik olmayanlardakine benzediği bilinmektedir. Ancak koroner arterlerin DM-II'de daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hem de anjiyografik deliller bulunmaktadır (52).

DM-II, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM-II'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (47). Sıkı kan şekeri kontrolünün DM-II hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. DM-II hastalarında yapılan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına karşın aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (53). Diğer yandan statin ile lipid düşürmenin diyabetikler ve sadece bozulmuş açlık glukozu olanlar dahil risk altındaki her bireyde faydalı olduğu görülmüştür (54).

2.1.4.5 Aile Öyküsü

Koroner kalp hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri hereditedir. Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner kalp hastalığı riski 12 kat artar. Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterosklerotik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal tabiatta olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (55).

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (56). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam

eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. Yaşı 55'den küçük erkek bir yakınında veya 65 yaş öncesi bir kadın yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH'ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (57).

2.1.4.6 Cinsiyet

Her iki cinsiyette de major kardiyovasküler risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Altmış yaş sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH'tan ölmektedir (58).

Premenopozal döneme uygun olarak KAH' tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL-K düzeyleri artmaya başlar, HDL-K'da ise artma durur veya biraz düşer (59). Hormon replasman tedavisi lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidleri üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel fonksiyon bozukluğunun düzelmesi östrojenin damar duvarında doğrudan ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri vardır (60).

2.1.4.7 Yaş

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu giderek yaşla birlikte artar (47). Ateroskleroz ve kararlı anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın AMI'nın pek çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir. Yaş her ne kadar güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum TK düzeylerinin 150 mg/dL olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek olur (47).

2.2 Yağ Dokusu ve Adiponektin

Beyaz yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmektedir. Bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir (Tablo-1). Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusundan üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostaz açısından önemli rol oynamaktadır (61). Adiponektin, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen yağ dokusunun salgıladığı en önemli adipokindir (62).

Tablo – 1: Yağ dokusundan salınan protein faktörleri ve adipokinler (63,64)

Adiponektin	Leptin	Resistin	Fibronektin
IL-6	Katepsin	Sistatin C	Osteonektin
PAI-1	Entaktin	ASP	Haptoglobin
TNF- alfa	Matriks	Serum amiloid A	Alfa-1 asid glikoprotein
	Metalloproteinaz		
RAS proteinleri	Lipoprotein lipaz	Apolipoprotein E	Retinol bağlayıcı protein

ASP: Asilasyon stimuluvar protein, IL-6: İnterlökin 6, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitör-1, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

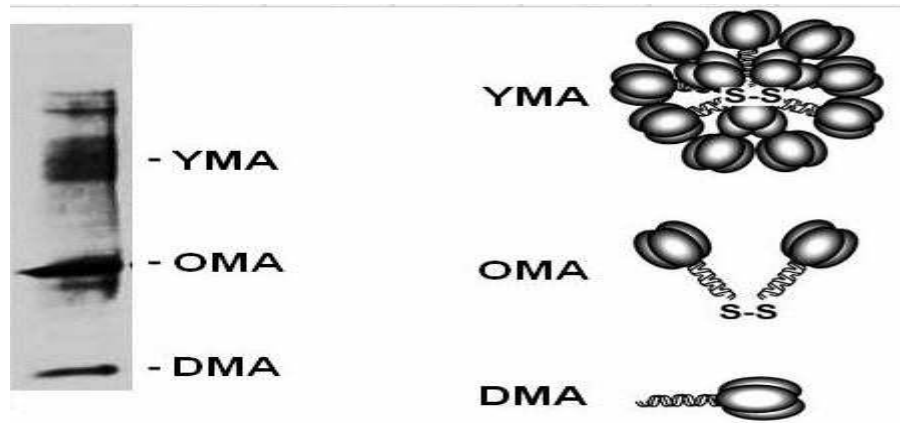
2.2.1 Adiponektin Moleküler Yapısı

İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan MS ve DM-II ile ilişkili bulunmuştur (65). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin aynı zamanda GBP28, adipoQ, ACRP30 olarak adlandırılmaktadır. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapımının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C-terminal kısımdan oluşur (Şekil-1)



Şekil –1: Adiponektin yapısı ve alanları. gAdiponektin: Globüler adiponektin

Adiponektin, çok düşük miktarda globüler kısım şeklinde dolaşımında bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (66). Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (67). Globüler kısmının 3 boyutlu yapısı TNF alfa ile benzerlik göstermektedir (68). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA) (69) (Şekil-2).



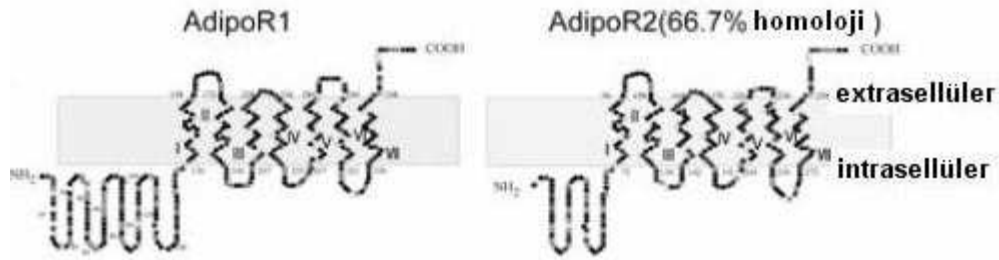
Şekil-2: Adiponektinin multimer şekilleri

YMA form hücre içi adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımında düşük moleküler ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA form glukoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif

formudur (62). Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0.001'ini oluşturur (70).

2.2.2 Adiponektin Reseptörü

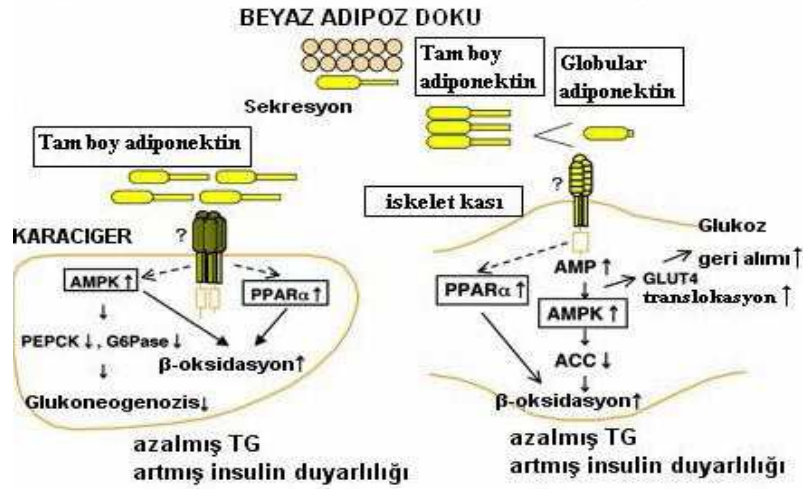
İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2 (Şekil-3). Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve peroksizom proliferatör- aktive reseptör (PPAR), adenozin monofosfat kinaz (AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler (71). AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin reseptörleri; pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda belirtilmiştir (62). Adiponektin reseptörleri santral sinir sisteminde de bulunabilmektedir (72).



Şekil-3: Adiponektin reseptörleri

2.2.3 Adiponektin Sentezi ve Belirleyicileri

Adiponektinin oluşumu ve salgılanması subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, heksamer ve YMA. C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin PPAR alfa, AMPK enzimlerini aktive ederek glukoz geri alımını ve yağ-asid oksidasyonunu düzenler. Karaciğer hücresinde AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve PPAR alfa enzimlerinin aktivasyonu ile yağ-asid oksidasyonunu düzenler (73) (Şekil-4).



Şekil-4: Adiponektin sentezi

Serum adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (74). Adiponektinin salgılanmasını uyarıcı ve engelleyen faktörler bildirilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Adiponektin salgılanmasını etkileyen faktörler

Adiponektin salgısını uyarıcılar	Adiponektin salgısını inhibe edenler
İnsülin	Beta- adrenarjik uyarılma
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	Angiotensin II
Orta derecede alkol tüketimi	Endotelin-1
Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi blokajı	Kortikosteroidler
Kanaboid CB1 reseptör blokajı	Leptin
Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör	Ghrelin

2.3 Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Adiponektin

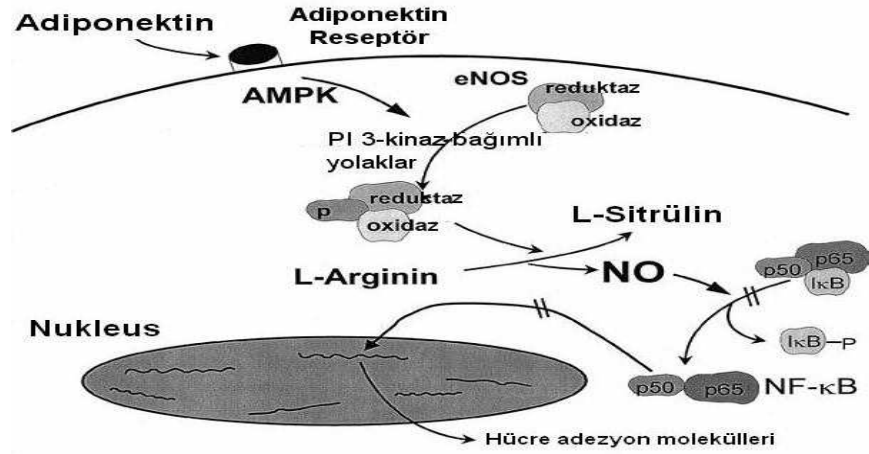
Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonunu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homeostazında rol oynamaktadır (75,76). Adiponektinin obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (77). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin İD'de iyileşmeye yol açmasına karşın

adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (78). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (79). Tip I DM ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (80,81). Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve DM-II ise azaldığı bildirilmiştir (66,70,82,83). (Şekil-5)



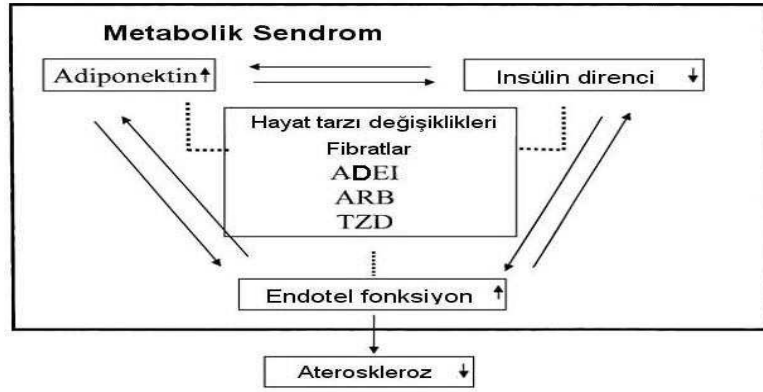
Şekil-5: Obezite ve adiponektin

Çalışmalarda enflamasyonun İD ve MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adiponektinin glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkisi kadar immün sistemini de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endotelyumda adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kappa B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (84) (Şekil-5).



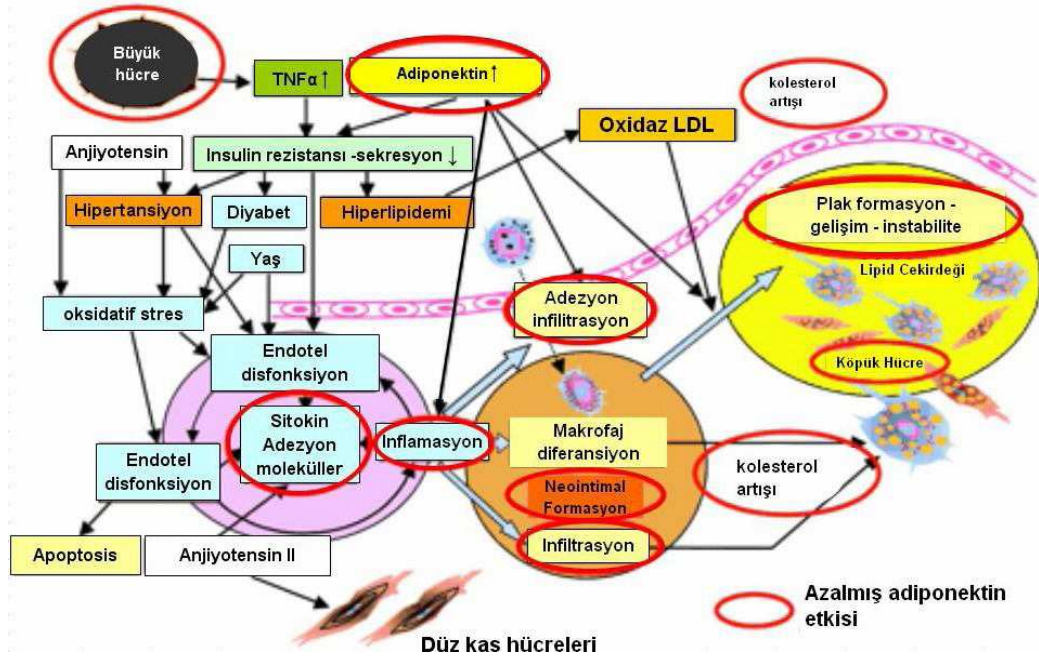
Şekil-6: Adiponektinin anti-inflamatuvar rolü. eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, PI 3-kinaz: Fosfotidilinozitol 3-kinaz inhibitör, NF-κB: Nükleer transkripsiyonel faktör kappa B

İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi İD kısmen düzeltirken, her iki hormonun birlikte verilmesiyle İD tamamen normale döner (85). Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (86,87). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolereans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL-K, TG ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-K konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (87). Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını artırarak, nonesterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (88). Çizgili kas da ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar; insülin duyarlılığını artırır (66,85). MS ateroskleroz gelişim sürecinde önemli rol oynar, adiponektin düzeylerinin de bunda payı vardır (Şekil-7).



Şekil-7: Metabolik sendrom ve adiponektin. ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, TZD: Tiazolidinedion

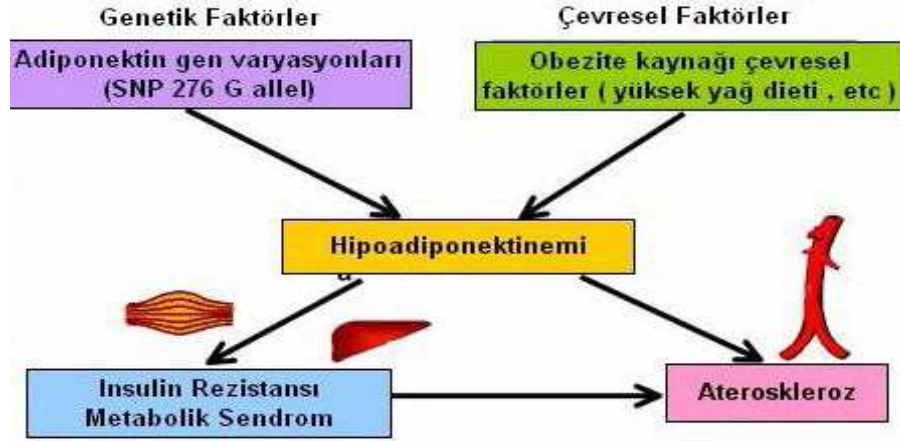
Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (89,90). Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır (90). Adiponektin; endotel hücrelerinde invitro intrasellüler adhezyon molekül-1, endotel hücresi adhezyon molekül-1 ve E-selektin ekspresyonunu da baskılamakta TNF alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını önlemektedir (2). Adiponektinin özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. (Şekil-8). Okamoto ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığı ortaya konulmuş olup bunun sonucunda da serum adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (91). Adiponektinin aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (92).



Şekil-8: Ateroskleroz ve adiponektin. LDL-K: Az yoğunluklu kolesterol, TNF: Tümör nekroz faktörü

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (93). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde NO üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır (94,95). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, adenosin mono fosfata (AMP) bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (95,96). Hipoadiponektinemi ile DM-II gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır. Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (87,97). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (98). DM-II'da glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (99). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (100). Temokapril ve kandesartanın esansiyel HT olan İD olgularında adiponektin düzeylerini arttığı gösterilmiştir (101). Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırırken, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu azaltmaktadır (102). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda ise serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı katılımcılara göre, diyaliz hastaları arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (103). Tiroid fonksiyon

bozukluğu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (104). Otsuka ve ark. adiponektin düzeyinin sigara içimiyle azalmakta olduğunu ve sigaranın kesilmesi durumunda adiponektin düzeyinin iki ay sonra önceki düzeyine yükseldiğini bildirmişlerdir (105). Adiponektinin klinik etkileri Şekil-9’da, etkilendiği bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar ise Tablo-3’te gösterilmiştir.



Şekil-9: Adiponektinin klinik etkileri

Tablo-3: Adiponektin çevre–ilaç etkileri

Hayat tarzı değişikliği
Kilo Kaybı - Adiponektin ↑
Diet ve egzersiz - Adiponektin ↑
Sigara içimi - Adiponektin ↓
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu - Adiponektin ↓
Renin - Anjiyotensin sistem blokerleri
Temocapril ve ramipril - Adiponektin ↑
Losartan ve candesartan - Adiponektin ↑
PPARα agonistleri
PPARα agonistleri - Adiponektin ↑
Fenofibrat - Adiponektin ↑
PPARγ agonistleri
Tiazolidin - Adiponektin ↑
Hipoglisemik ilaçlar
Glimepirid - Adiponektin ↑
Metformin - Adiponektin ↔
Statinler
Simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin - Adiponektin ↔
Yeni Beta-Blokerler
Nebivolol - Adiponektin ↑

PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör

2.4 Leptin

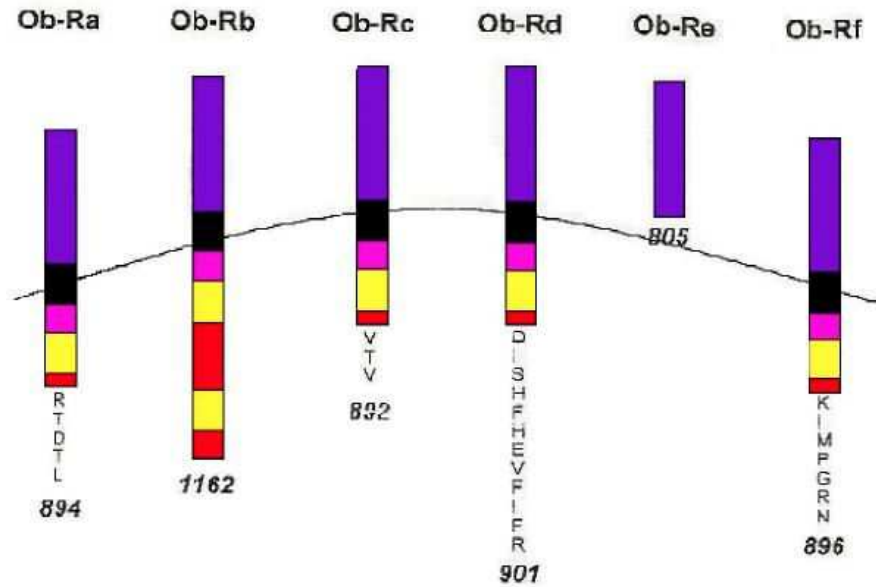
Leptin "obese" (ob) gen ürünü olup, vücudun kitle indeksi (VKİ) ile yakın ilişkilidir. Leptinin vücut ağırlığı ve yağ metabolizması üzerindeki ilişkileri üzerinde durularak obezitenin fizyopatolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. Leptinin yalnızca besin alımı, yağ ve enerji metabolizması düzenlenmesinde değil, aynı zamanda cinsel olgunlaşma ve üreme fonksiyonlarında da rol aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle leptin, vücudun ağırlık regülasyonunda rol almasının yanında endokrin bir mediatör olarak da kabul edilmektedir (106).

Vücut ağırlığı kontrolünün lipostatik teorisini ilk ortaya atan Kennedy'dir. Bu araştırmacı 1953 yılında yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ilk defa ileri sürmüştür (107). 1958 yılında vücut ağırlığını hipotalamus ile etkileşim yoluyla düzenleyen bir hormonun varlığını göstermiştir (108). FX Hausberger 1959 yılında genetik olarak obez farenin (ob/ob fare), normal farenin kanındaki bir madde ile zayıfladığını göstermiştir (109). Zhang ve ark. 1994 yılında uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob genini izole etmişler ve leptinin ob geni tarafından yağ hücresinde üretildiğini ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğunu göstermişlerdir (110). Yine aynı yıl Flier tarafından leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı plazma seviyesi gösterdiği bulunmuştur (111). Tartaglia insan ve farede leptin reseptörlerini saptamıştır (112). Lee 1996 yılında yaptığı çalışmada db/db farelerde leptin reseptörlerinde mutasyon olduğunu göstermiştir (113). Scwartz beyin omurilik sıvısında leptin düzeyini belirlemiştir (114).

Bilinen leptin bağlama yerleri, otoradyografi ve insitu hibridizasyon teknikleri kullanılarak hipotalamusta ventromedial ve arkuat nukleusta ile koroid pleksusta tanımlanmıştır (115). Leptin insülin taşıyıcı sistemden bağımsız, doyurulabilir bir transport sistemi ile beyine taşınır. Bu sistem dolaşım SSS arasında, özelleşmiş taşıma sisteminin olduğu sirkumventriküler organlardan biri olan median eminesteki kan beyin bariyeri boyunca leptini etkin olarak taşır. Leptinin BOS'a transportu obezitede azalmıştır (116).

Leptin reseptörü aynı zamanda interlökin-2, interferon ve büyüme hormonu reseptörünü de içeren sınıf I sitokin reseptörüdür. Leptinin vücutta ob-Ra, ob-Rb, ob-

Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf olmak üzere altı ayrı reseptörü tanımlanmıştır Leptin reseptör geni (db), fare ve ratlarda belirlenmiştir. Tek bir genin beyin ve diğer dokularda çeşitli leptin reseptörlerinin (Ob-R) izoformlarını kodladığı bilinmektedir (117). Leptin reseptörleri çeşitli protein zinciri ve farklı affiniteye olmak üzere, farklı formlarda vücuda yayılmıştır (113). Bu reseptörler birçok dokuda (koroid pleksus, hipotalamus, kalp, akciğer, böbrek, kas ve adipoz dokuda) bulunmalarına rağmen, işaretlenmiş leptin enjeksiyonu ile yapılan invivo deneylerde bu reseptörlere önemli ölçüde bağlanma olduğu görülmemiştir (112). Hipotalamik reseptörler komplet tiptedirler ve leptini yüksek affiniteyle bağlarlar. Fakat bunu ancak leptin kan beyin bariyerini geçtiğinde yapabilirler (116). Leptin R ve L yapısı, sitokin R ve sitokin L yapısı ile yakındır (118,119). Bu yakınlık TNF-alfa'nın obezite ve kaşekside rol oynamasını izah edebilir. TNF-alfa obezitede artmıştır ve İD, değişken hipoglisemi ile ilişkilidir. Reseptör, leptin bağlayan ekstraselüler saha ve intraselüler saha olarak iki ayrı formda ortaya çıkar. Kısa formu (ob-Ra), 34 aa'lık bir intraselüler kısma sahiptir ve muhtemelen intraselüler uyarı sisteminden sorumludur (Şekil 10) (112,115).

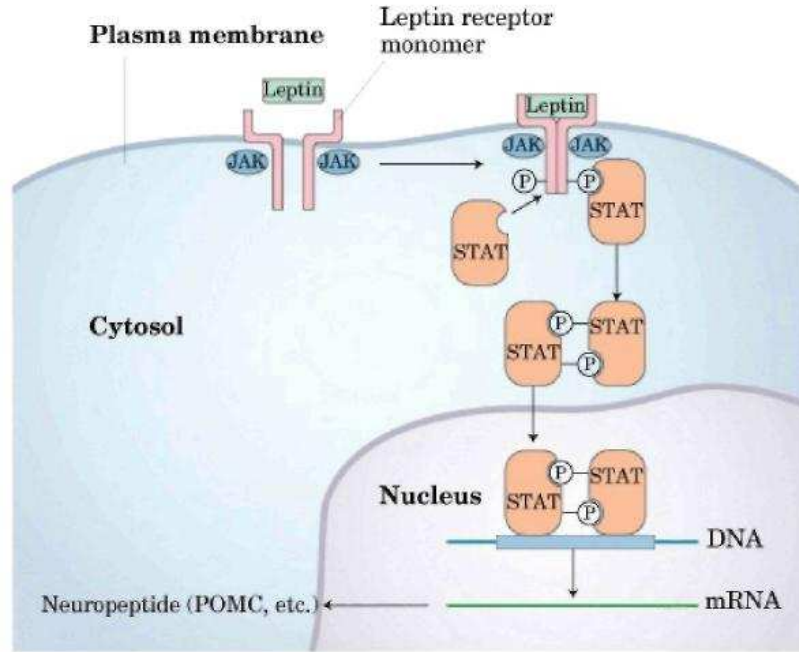


Şekil-10: Leptin reseptörleri ve yapısı

Coleman'ın deneylerinde saptadığı gibi leptin reseptöründeki defektler obeziteye neden olabilir. Mutasyonun hücre içini uyardığında, aktive reseptörler için gerekli

olduğu düşünölen normal reseptör dimerizasyon aşamasıyla rol oynadığı ileri sürölmektedir. Leptin R aktivitesinin fosforilasyon spesifik tirozin kinazların aktivasyonuna bağılı olduğu düşünölmektedir. Özellikle JAK-2 (janus kinase-2), STAT-3 (signal transducers and activators of transcription), STAT-5 ve STAT-6 kinazların, leptinin, reseptörüne bağlanmasını takiben uyarı işleminde rol aldığı ileri sürölmektedir (Şekil 11) (120).

Merkezi leptin reseptörünün aktivasyonunun ve transkripsiyonun enerji metabolizmasını azaltıcı etkileri kesin bilinmemektedir. Aracılardan birisi besin alımını potansiyel olarak uyarın ve sentezi leptin tarafından inhibe edilen NPY'dir. Bu inhibisyon ob-Ra reseptörünün etkisiyle olmaktadır. Leptin, NPY salınımını azaltmaktadır. NPY ise sempatik aktiviteyi azaltmakta buna bağılı kan basıncını düşürücü etki göstermektedir (121-123).

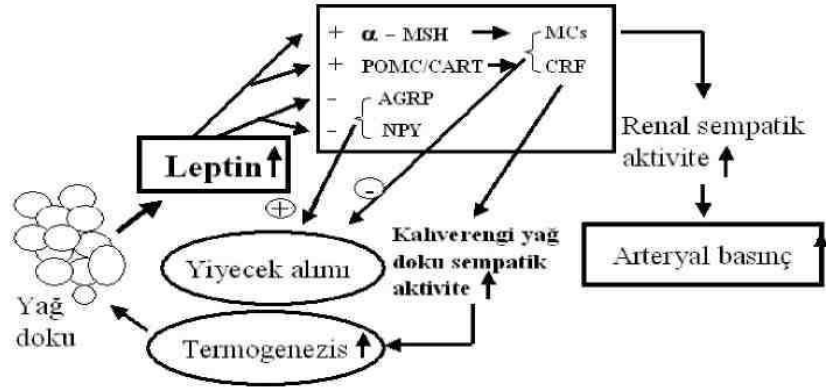


Şekil-11: Leptinin hücre içi sinyalizasyon mekanizması. STAT: Signal transducers and activators of transcription, JAK: Janus kinase, DNA: Deokrisibo nükleik asit, mRNA: Mesencir reoksiribonükleik asit.

Leptin salınımı pulsatildir (124). Zayıf ve obez olan olgularda 24 saatlik leptin düzeyleri çalışılmış, her iki grupta da leptin düzeyleri gece yarısı, erken sabah saatlerinde en yüksek, öğleden sonra akşamüstü ise en düşük olarak bulunmuştur (125). Leptinin ritmi trioid uyarıcı hormon, prolaktin ve serbest yağ asitleri (FFA) ritmiyle benzer, kortizol ile ters ilişki göstermektedir (126).

İnsanda serum leptin konsantrasyonu kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Vücut yağ kitlesi oranları aynı olan erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır (127). Bunun iki şekilde açıklaması yapılmıştır. Birincisi kadınlarda subkutan yağın omental yağa oranı daha yüksektir. İkincisi üreme hormonlarının rolü olduğu yönündedir. Bu görüş, serum leptin ve testosteron düzeyleri arasındaki negatif ilişki olmasıyla da desteklenmektedir (128).

Vücuttaki denge yaşam boyunca sabit bir şekilde muhafaza edilir. Bu durum besin alımını ve enerji tüketimini düzenleyen santral sinir sistemindeki merkezler ile yağ dokusundan salgılanan faktörler arasındaki lipostat teorisiyle açıklanmıştır. Leptinin hem insanlarda, hem de hayvanlarda vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (129). İştahı ve vücut ağırlığını düzenleyen başlıca merkez hipotalamusta yer alır (130). Hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleus iştahı düzenleyen merkez olarak kabul edilir. Burada bulunan nöropeptid Y nöronlarının özellikle enerji eksikliğinin söz konusu olduğu durumlarda iştahı arttırdığı veya ısı üretimini azalttığı ve böylece enerji dengesini kontrol ettiği gösterilmiştir (131). Leptin santral etkilerini NPY üzerinden oluşturur, negatif feed back etkisiyle NPY sistemini baskılar, böylece iştah azalır ve enerji tüketimi artar. Obezite genindeki bozukluğa bağlı olarak dolaşımda leptin eksikliği olan farelerin hipotalamuslarında NPY miktarının aşırı şekilde arttığı gösterilmiştir (132). Bu farelere sistemik olarak leptin verildiğinde NPY seviyelerinin normale döndüğü ve farelerin zayıfladıkları gözlenmiştir (133). Sonuç olarak leptin verilmesi vücut ağırlığı ve yağ dokusu kitlesini azaltır. Bununla birlikte gözlenen kilo kaybı tamamen besin alımının azalmasına bağlı değildir. Leptinin kilo kaybettirici etkisinden besin alımının azalması kadar enerjinin kullanımının artması da sorumludur (129).



Şekil-12: Leptinin iştah azaltıcı etki mekanizması

Vücut ağırlığının düzenlenmesi için enerji alımı ve tüketimi arasında bir dengenin kurulması gerekir. Salbe ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insanlarda serum leptini, enerji tüketimi ve fiziksel aktivite arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur (134). Birçok çalışmada ise egzersizin akut olarak leptin seviyesini değiştirmedeği ancak uzun süreli egzersiz yapılması durumunda yağ kitlesinde oluşan azalma sonucunda plazma leptin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (135-137).

Ob/ob geni mutasyonu olan farelerde, besin alımında artış, enerji harcanmasında azalma, insülin ve kortizol düzeylerinde yükselme ve bunları izleyerek masif bir obezite ve insüline bağlı olmayan diyabet bulunmaktadır. Ob/ob farelerin iki farklı görünümü bulunur. Bunlardan birinde ob geni içinde bir sonlandırıcı kodon oluşturan mutasyon sonucu inaktif protein yapımı ile sonuçlanır. Diğerinde ise mutasyon sonucu hiçbir protein oluşmamaktadır, bunlara leptin uygulanması çok sayıda metabolik bozuklukları düzeltmektedir (138-140).

Leptin'den yoksun ob/ob farelere leptin uygulanmasından sonraki etkileri, insan obezitesinin de benzer şekilde etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Ancak ob/ob şişman farelerde leptin bulunmamasına rağmen şişman insanlarda yağ doku kitlesi ile paralel olarak yüksek leptin konsantrasyonları izlenmiştir. Bu bulgular obezitenin yetersiz leptin sinyal oluşumundan kaynaklandığını ileri süren 'leptin direnci' hipotezi ile açıklanmıştır. Leptin direnci İD ile benzerlik göstermektedir (122). İD olmayan obezitede hiperleptinemi ve leptin direnci durumunda endotel fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (128,141). Leptinin insülin üretimini

etkilediği ve periferik dokularda İD neden olduğu bugün artık bilinmektedir. Leptin pankreas dokusundan insülin salgılanmasını baskılayarak diyabet gelişiminde önemli rol oynar. Leptin düzeyine bağlı artış gösteren periferik İD, glukoz intoleransına da neden olmaktadır. Leptine bağlı insülin salgılanmasının baskılanmasına cevap olarak insülin salgısı artışı ve hiperinsülinemi tablosu ortaya çıkar (142-144).

Leptin ve İD ile ilgili pek çok klinik çalışmada, vücut kitlesinden bağımsız olarak açlık serum leptin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur (145,146). İnsülinin de leptin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Leptin insülinin membran geçirgenliği, sentezinin inhibisyonu gibi farklı intrasellüler seviyelerine etki etmektedir. Yüksek serum leptin düzeylerinin beta hücrelerinde yerleşim gösteren reseptör desensitizasyonuna neden olduğu ve bu durumun kronik hiperinsülinemiye yol açarak diyabet patogeneğinde rol oynadığı düşünölmektedir (106,147). Leptin reseptörlerinin; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu tarafından üretilmesi, leptinin bu dokulardaki insülin yanıtını etkileyebileceğini göstermektedir (148,149). İnsülin reseptör sübrat-1 (IRS-1) insüline bağımlı tirozin fosforilasyonunu azaltarak insülin uyarılarını antagonize eder. Leptin yağ asidi ve TG sentezini azaltıp lipit oksidasyonunu arttırarak doğrudan lipit metabolizmasını etkilemektedir. Yağ asidi sentezi üzerine olan etkisi yağ asidi sentezinde hız kısıtlayan bir enzim olan asetil KoA karboksilaz aktivitesi üzerine inhibitör etkiyle gerçekteşir. Böylece mitokondrilerdeki yağ asidi alımını ve oksidasyonunu arttırır, bu da hücre içindeki yağ asidi ve TG konsantrasyonlarının azalmasına yol açar (150). Serum leptin düzeyleri, VKİ ve serum insülini arasında korelasyonlar bildirilmiştir (151,152). Yüksek leptin konsantrasyonlarının kısmen hiperinsülinemi veya İD ile ilgili olduğu bildirilmektedir (151). İD'nin plazma insülin seviyelerini arttırarak dolaylı yoldan leptin düzeylerini arttırdığı öne sürölmektedir (153). Diğer yandan Moriya ve ark. bu durumun tam tersini savunmakta, serum leptin seviyeleri ve HbA1C arasında ters bir korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Leptinin glukoz alımını azaltma etkisinden yola çıkarak düşük leptin seviyelerinin (yüksek HbA1C ve kontrol edilemeyen diabet ile korelasyonlu) İD oluşturabileceğini öne sürmektedirler (152). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda leptin seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığı görölmüş ve leptinin DM fizyopatolojisinde etkin bir rol oynamadığı ancak obezitenin patogeneğinde yer aldığı

kanısına varılmıştır. VKİ oranı arttıkça leptin düzeyinin buna paralel olarak arttığı, ancak diyabetin serum leptin seviyesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır (154). Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum leptin seviyeleriyle ilgili yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (155,156). Yapılmış olan bir çalışmada statin tedavisinin lipid düşürücü etkisinin yanında leptin düzeylerinde de azaltıcı etkisinin olduğu belirtilmiştir (158)

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitede görülen sempatik sinir ve renin angiotensin aldosteron sistemi aktivite artışı ile leptin arasında ilişki olduğunu bildirmektedir (148). Hiperleptineminin sempatik sinir sistemi aktivitesi üzerindeki etkisi kan basıncı kontrolünde gerekli bir madde olduğunu desteklemektedir. Leptin, tübüler sodyum geri alımını inhibe ederek natriürezisi artırır. Bu etkide, renal medullada ki sodyum, potasyum ATPaz ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$) aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (159).

Orta derecede obez insanlarda hiperleptinemi ve taşikardi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir. Hiperleptinematik kişilerdeki artmış kalp hızı, miyokard iş yükünü arttırarak ileride konjestif kalp yetersizliği ve AMİ'ye neden olabilecektir (160). Hiperleptineminin arttırdığı kalp hızı, leptinin indüklediği sempatik aktivite sebebiyle olabilir (161).

Leptinin immün inflamatuvar yanıt üzerine birçok etkisi ayrıntılı bir şekilde aydınlatılmıştır. Leptin, T lenfositlerini apoptozisten korur ve T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu düzenler. Leptin, T lenfositlerinden kaynaklı sitokin üretimini etkiler. T lenfositlerinden kaynaklı sitokin, leptin eksikliği olan çocuklarda baskılanır ve leptin verilmesiyle eski haline getirilir (162). T lenfositleri üzerindeki etkisine ek olarak, leptin, monosit aktivasyonunu, fagositozu ve sitokin üretimini etkiler. İmmün hücrelerde Janus kinaz-transkripsiyon sisteminin transdüsörü ve aktivatörü, fosfatidilinositol 3-kinaz ve sinyal mitojen aktive edilmiş protein kinaz gibi sinyal geçiş yolları leptin tarafından aktive edilir. Endotel hücrelerde leptin, oksidatif strese ve adezyon moleküllerinin upregülasyonuna neden olur (163). Güncel çalışmalar, leptinin prosklerotik sitokin tümör growth faktör- β (TGF- β)'nın hücresel proliferasyon ve ekspresyonuna neden olduğunu bildirmektedir. Normal sıçanlara leptin infüzyonu, artmış glomerüler TGF- β 1 ve tip-

IV kollajen ekspresyonu ile birlikte fokal glomerulosklerozis ve proteinüri artığı göstermektedir (164).

Endotelyal hücrelerinin leptin ile uyarılmasının hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı birikimine neden olduğu rapor edilmiştir. Bu etki, redox'a duyarlı transkripsiyon faktörü NF-KB kadar JAK/SPAK'ya bağlı yolun aktivasyonu ile de ilişkilidir (165). Leptin tarafından uyarılmış oksidan radikallerin birikimi ve endotelyal hücrelerde MCP-1'in sürekli ekspresyonu inflamatuvar süreçte anahtar bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (166).

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 02.02.2010 tarihinde onay alınmış olup proje numarası KKAEK 2010/21'dir.

3.1 Hasta Popülasyonu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine Şubat - Kasım 2010 tarihleri arasında başvuran, koroner anjiyografi tetkiki yapılan uzun süreli (en az 5 yıl) DM-II hastalığı tanısı olan hastalar değerlendirmeye alındı. Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve ağırlıkları (kg) ölçülerek VKİ (kg/m²) hesaplandı. Bel çevresi umblikus noktası ve spina iliaka süperiyor esas alınarak; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel/kalça oranları hesaplandı. Koroner anjiyografi tetkiki sonucu koroner arterlerinde \geq 50 darlık saptanan 49 hasta (grup I) ve anlamlı darlık saptanmayan 51 hasta (kontrol grubu veya grup II) değerlendirildi. Bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Rutin uygulamada koroner anjiyografi tetkikinde %0-49 arası normal koroner arter olarak kabul edildiği için grup II bu hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi tetkiki sonucundaki koroner arterlerde saptanan darlıkların özellikleri Tablo-4'te ve koroner anjiyografi endikasyonları Tablo-5'te belirtilmiştir.

Daha sonra grup II iki alt gruba ayrılarak daha ayrıntılı analiz edildi. Koroner arterleri tamamen normal olan 40 hasta (grup II A) ve koroner arterlerinde % 1-49 darlık olan 11 hasta (grup II B) şeklinde 2 alt grup oluşturuldu (Tablo-4).

Tablo-4: Gruplardaki hasta sayıları ve mevcut koroner arter darlıkları

	Koroner arter darlık derecesi (%)	Hasta sayısı
Grup II A	0	40
Grup II B	1-49	11
Grup I	≥50	49

Tablo-5: Koroner anjiyografi endikasyonları

Tetkik	Grup I	Grup II
Efor testi pozitif	30	32
MPS testi pozitif	20	13
Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu	4	17

MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Son 6 ay içerisinde koroner anjiyografi tetkiki yapılmış olan
- 2- Yaş 40-70 arası hastalar
- 3- Vücut kitle indeksi 20-30 arası
- 4- Genel durumu iyi
- 5- Gönüllü olan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1- Yaş 40-70 aralığı dışında olanlar
- 2- Vücut kitle indeksi 20-30 dilimi dışında
- 3- Son iki aydır sigara içiyor olmak
- 4- Kronik böbrek hastalığı
- 5- Malignite olması
- 6- Gebelik
- 7- Çalışmaya gönülsüz olması

3.2 Biyokimya Analizi

Son üç ay içerisinde tetkik edilmemişse açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, ürik asit, lipid profili (TK, HDL-K, LDL-K ve VLDL-K) ile TG, tiroid hormonları, HbA1c ve idrarda mikroalbümin ve albümin/kreatinin oranına bakıldı. Rutin biyokimya tetkikleri 12 saatlik açlık venöz kanında yapıldı. Serum adiponektin ve leptin tetkiki için düz tüp içine vakuteyner ile 3 cc venöz kan alındı. Bu kan örnekleri 15 dakika içinde 4000 devir/dakika ile 7 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri çalışılincaya kadar eksi 80 santigrad derecede bekletildi. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile serum adiponektin (RayBio Human Adiponectin/Acrp30 ELISA Kit, USA) ve leptin (DIAsource Leptin-EASIA Kit/KAP2281, Belgium) düzeyleri ölçüldü.

3.3 Görüntüleme Yöntemleri

Çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi tetkikleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Anjiyografi Laboratuvarında yapıldı. Görüntüler deneyimli invazif kardiyoloji uzmanları tarafından görsel değerlendirme ile yorumlandı. Sol ana koroner arter, diğer üç major koroner arter ve çapı ≥ 2.0 mm yan dalların lümeninde ≥ 50 darlık olması anjiyografik olarak anlamlı KAH olarak kabul edildi.

Karotis intima-media ölçümü için hastalar sırt üstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, ultrasonografi cihazı (Toshiba Powervision 8000, Japonya) ile 7.5 MHz doğrusal prob kullanılarak görüntüledi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1cm'lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı (M'aTH[®]Std) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama intima-media kalınlığı değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter içinde uygulandı. Daha sonra, bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi. Plak varlığı, IMK >1.3 veya 1.5 mm ile veya kalınlıkta 0.5 mm'lik fokal bir artış veya çevreleyen IMK değerinde %50'lik bir artış olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı ile yapıldı. Hastaların bazal klinik özelliklerini içeren verilerden kategorik olanlarda 'ki-kare' testi, numerik olanlarda 'Mann Whitney U' testi kullanılarak gerçekleştirildi. Adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile korelasyon gösteren parametreleri belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışmanın gücü % 97 olarak hesaplandı.

4 BULGULAR

4.1 Temel Özellikler

Grup I ve grup II'nin temel özelliklerinin karşılaştırması Tablo-6'da gösterilmiştir. Erkek cinsiyet oranı, yaş ortalaması grup I'de istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı. Aktif sigara kullanan hastalar çalışmaya alınmamış olmasına rağmen daha öncesinde sigara kullanımı grup I'de anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bununla birlikte sigara kullanımı süreleri ve terk süreleri, VKİ ortalamaları, HT sıklığı, HT ve DM süreleri her iki grup arasında benzer saptandı.

Grup I ve grup II hastalarının başvuru esnasında aldığı medikal tedavilerin karşılaştırması tablo-7'de gösterilmiştir. Asetil salisilik asit, beta bloker, statin kullanımı grup I'de belirgin olarak yüksek saptandı. Diğer ilaçların kullanım oranları benzer saptandı.

Tablo-6: Demografik ve klinik özellikler

	Grup I n=49	Grup II n = 51	P
Erkek cinsiyet (%)	36 (73)	24 (47)	0.013
Yaş (yıl)	60 ± 7	57 ± 8	0.029
VKİ (kg/m ²)	27.1 ± 2.6	27.7 ± 2.7	0.273
Bel/Kalça	0.944 ± 0.028	0.949 ± 0.024	0.370
Hipertansiyon	36 (73)	39 (76)	0.908
Hipertansiyon süre (yıl)	36 ± 9.6	39 ± 7.9	0.273
DM süre (yıl)	9.2 ± 6.9	6.8 ± 5.9	0.068
Sigara (%)	30 (61)	20 (39)	0.045
Sigara süre (yıl)	37.2 ± 18.9	35.8 ± 17.6	0.881
Sigara terk (yıl)	6.28 ± 6.2	6.7 ± 6.3	0.444

VKİ: Vücut kitle endeksi, DM: Diyabetes mellitus

Tablo-7: Başvuru esnasındaki medikal tedavi

	Grup I n=49	Grup II n=51	<i>p</i>
Asatıl salisilik asit	46 (93.9)	31 (60.8)	0.003
Beta bloker	31 (63.3)	12 (23.5)	<0.0001
ADE inhibitörü	28 (57.1)	24 (47.1)	0.623
AT II blokeri	19 (38.8)	19 (37.3)	1
Kalsiyum kanal blokeri	12 (24.5)	18 (35.3)	0.251
Statin	29 (59.2)	16 (31.4)	0.007
İnsülin	16 (32.7)	8 (15.7)	0.115
Oral Antidiyabetik	45 (91.8)	46 (90.2)	0.786

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, AT II: Anjiyotensin II

4.2 Temel Laboratuvar Parametreleri ve Karotis İntima-Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Her iki grubun başvuru esnasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo-8'de gösterilmiştir. Serbest T3 (sT3) ve ürik asit düzeyi grup I'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kreatinin düzeyleri her iki grupta normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte grup I'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunlar dışında bakılan diğer parametreler ise her iki grupta benzer saptandı.

Tablo-8: Bazal biyokimya değerleri

Laboratuvar Parametreleri	Grup I n=49	Grup II n=51	P
AKŞ (mg/dL)	174.3 ± 79.5	152.5 ± 72.6	0.251
Üre (mg/dL)	37.5 ± 12.1	33.0 ± 8.7	0.54
Kreatinin (mg/dL)	0.88 ± 0.2	0.81 ± 0.2	0.016
AST (U/L)	20.6 ± 12.3	19.6 ± 6.5	0.734
ALT (U/L)	23.8 ± 10.8	22.59 ± 9.83	0.604
Ürik asit (mg/dL)	5.1 ± 1.6	4.3 ± 1.2	0.023
Mikroalbuminüri (mg/dL)	7.5 ± 16.2	3.2 ± 3.7	0.276
Albümin/Kreatinin	72.9 ± 129.87	57.63 ± 76.53	0.789
Total Kolesterol (mg/dL)	174.96 ± 43.37	190.08 ± 48.67	0.057
Trigliserid (mg/dL)	179.43 ± 120.05	178.90 ± 117.38	0.782
LDL-K (mg/dL)	100.76 ± 39.70	111.96 ± 40.75	0.11
HDL-K (mg/dL)	39.55 ± 10.95	43.21 ± 13.83	0.144
VLDL-K (mg/dL)	32.51 ± 14.51	33.27 ± 15.84	0.672
TSH (pg/mL)	1.33 ± 0.67	1.36 ± 0.65	0.702
sT3 (pg/mL)	3.18 ± 0.36	2.98 ± 0.46	0.026
sT4 (pg/mL)	1.38 ± 0.22	1.35 ± 0.24	0.436
hsCRP (mg/dL)	0.757 ± 1.031	0.777 ± 0.883	0.419
HbA1c (%)	7.52 ± 1.45	7.33 ± 1.72	0.513

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HbA1C: Hemoglobin A1C, HDL-K: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL-K: Az yoğunluklu kolesterol, VLDL-K: Çok az yoğunluklu kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, HsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ST3: Serbest T3, ST4: Serbest T4, %: Yüzde, mg/dL: miligram/desilitre, pg/mL: Pikogram/mililitre, U/L: Ünite/litre

Grup I ve grup II'nin KİMK kıyaslaması Tablo-9'da gösterilmiştir. Sağ ve sol KİMK maksimum ve ortalama değerleri grup I'de anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Tablo-9: Karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması

	Grup I (n=49)	Grup II (n=51)	<i>p</i>
Sağ maksimum KİMK (mm)	0.972 ± 0.056	0.844 ± 0.047	<0.0001
Sağ ortalama KİMK (mm)	0.795 ± 0.061	0.696 ± 0.056	<0.0001
Sol maksimum KİMK (mm)	0.976 ± 0.064	0.842 ± 0.043	<0.0001
Sol ortalama KİMK (mm)	0.795 ± 0.059	0.695 ± 0.053	<0.0001

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı, mm: Milimetre

Serum adiponektin ve leptin seviyesi ile adiponektin/leptin oranı grup I'de anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: Grup I ile grup II'nin serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı

	Grup I (n=49)	Grup II (n=51)	<i>p</i>
Adiponektin (ng/mL)	7.27 ± 2.72	9.41 ± 4.03	0.02
Leptin (ng/mL)	7.59 ± 2.21	8.23 ± 1.95	0.039
Adiponektin / Leptin	1.0 ± 0.4	1.20 ± 0.6	0.04

ng/mL: Nanogram/mililitre

4.3 Adiponektin, Leptin seviyesi ve Adiponektin/Leptin oranı ile Korelasyon Gösteren Parametreler

Gruplar birleştirdiğinde adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile korelasyon gösteren parametreler Tablo-11'de gösterilmiştir. Buna göre serum adiponektin seviyesi ile üre, sT3 arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon, serum adiponektin seviyesi ile TK, LDL-K ve HDL-K arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Serum leptin seviyesi ile üre arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon, VKİ ile pozitif korelasyon saptandı.

Adiponektin/leptin oranı ile TG arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon, TK, LDL-K ve HDL-K arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo-11: Serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile korelasyon gösteren parametreler

	Korelasyon Katsayısı					
	Adiponektin	<i>p</i>	Leptin	<i>p</i>	Adiponektin/Leptin	<i>p</i>
Yaş	0.115	0.256	0.023	0.824	0.083	0.411
VKİ	0.740	0.467	0.519	<0.001	-0.217	0.30
Bel/Kalça	-0.108	0.286	0.032	0.753	-0.118	0.243
AKŞ (mg/dL)	-0.160	0.112	0.069	0.492	-0.183	0.068
Kreatinin (mg/dL)	-0.081	0.428	-0.093	0.36	0.035	0.728
Üre (mg/dL)	-0.206	0.04	-0.214	0.032	-0.085	0.399
AST (mg/dL)	-0.094	0.353	0.019	0.849	-0.098	0.332
ALT (mg/dL)	-0.149	0.139	-0.108	0.283	-0.065	0.522
Ürik asit (mg/dL)	-0.195	0.052	-0.077	0.444	-0.147	0.144
Mikroalbüminüri (mg/dL)	-0.072	0.483	-0.069	0.504	-0.038	0.717
Albumin/Kreatinin	0.001	0.992	-0.006	0.954	0.013	0.905
HbA1c (%)	-0.139	0.167	0.870	0.387	-0.162	0.108
TK (mg/dL)	0.374	<0.001	0.156	0.122	0.249	0.012
Trigliserid(mg/dL)	-0.195	0.052	0.031	0.762	-0.209	0.037
LDL-K (mg/dL)	0.330	<0.001	0.172	0.093	0.223	0.028
HDL-K (mg/dL)	0.805	<0.001	0.076	0.45	0.692	<0.001
VLDL-K (mg/dL)	-0.124	0.227	0.570	0.577	-0.184	0.072
TSH (pg/mL)	0.130	0.198	0.780	0.076	-0.050	0.96
ST3 (pg/mL)	-0.243	0.015	-0.129	0.201	-0.126	0.213
ST4 (pg/mL)	0.153	0.129	0.064	0.526	0.145	0.151
HsCRP (mg/dL)	-0.650	0.521	-0.113	0.264	0.001	0.992

AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HbA1C: Hemoglobin A1C, HDL-K: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL-K: Az yoğunluklu kolesterol, VLDL-K: Çok az yoğunluklu kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, HsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, ST3: Serbest T3, ST4: Serbest T4, %: Yüzde, mg/dL: miligram/desilitre, pg/mL: Pikogram/mililitre, U/L: Ünite/litre

Grup I'de serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile HDL-K arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile diğer kolesterol parametreleri (TK, LDL-K ve VLDL-K) ve TG arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Serum leptin ile kolesterol parametreleri (TK, LDL-K, HDL-K ve VLDL-K) ve TG arasında istatistik olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-12: Grup I'de serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile kolesterol parametreleri arasındaki korelasyon

	Korelasyon Katsayısı					
	Adiponektin	<i>p</i>	Leptin	<i>p</i>	Adiponektin/Leptin	<i>p</i>
TK (mg/dL)	0.238	0.099	0.163	0.262	0.081	0.582
Trigliserid (mg/dL)	-0.198	0.172	0.132	0.367	-0.153	0.293
LDL-K (mg/dL)	0.159	0.284	0.170	0.255	-0.047	0.755
HDL-K (mg/dL)	0.833	<0.001	0.025	0.865	0.699	<0.001
VLDL-K (mg/dL)	-0.104	0.488	0.151	0.311	-0.057	0.703

HDL-K: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL-K: Az yoğunluklu kolesterol, VLDL-K: Çok az yoğunluklu kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, mg/dL: miligram/desilitre

Grup II'de serum adiponektin seviyesi ile TK, LDL-K ve HDL-K arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum leptin seviyesi ile TG arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Adiponektin/leptin oranı ile TG ve VLDL-K arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo-13).

Tablo-13: Grup II'de serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	Korelasyon Katsayısı					
	Adiponektin	<i>p</i>	Leptin	<i>p</i>	Adiponektin/Leptin	<i>p</i>
TK (mg/dL)	0.464	0.001	0.218	0.124	0.274	0.051
Trigliserid(mg/dL)	-0.126	0.378	0.297	0.034	-0.284	0.043
LDL-K (mg/dL)	0.517	<0.001	0.198	0.169	0.331	0.019
HDL-K (mg/dL)	0.788	<0.001	-0.015	0.918	0.751	<0.001
VLDL-K (mg/dL)	-0.139	0.336	0.273	0.055	-0.294	0.039

HDL-K: Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL-K: Az yoğunluklu kolesterol, VLDL-K: Çok az yoğunluklu kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, mg/dL: miligram/desilitre

Serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranının karotis intima-media kalınlıkları ile korelasyonu Tablo-14'de gösterilmiştir. Buna göre adiponektin, leptin ile sağ maksimum İMK ve adiponektin ile sol maksimum İMK arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Leptin ile sol maksimum İMK arasında istatistik olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon saptandı. Adiponektin/leptin oranı ile sağ-sol maksimum İMK ve ortalama İMK arasında istatistik olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı.

Tablo-14: Serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile karotis intima-media kalınlıklarının korelasyon kat sayısı

Özellikler	Adiponektin	<i>p</i>	Leptin	<i>p</i>	Adiponektin/Leptin	<i>p</i>
Sağ İMKM (mm)	-0.281	0.005	-0.212	0.034	-0.194	0.053
Sağ İMKO (mm)	-0.176	0.080	-0.061	0.549	-0.174	0.083
Sol İMKM (mm)	-0.230	0.021	-0.153	0.128	-0.196	0.051
Sol İMKO (mm)	-0.141	0.163	-0.066	0.512	-0.154	0.125

İMKM: İntima-media kalınlığı maksimum, İMKO: İntima-media kalınlığı ortalama, mm: Milimetre

KAH'a neden olan karıştırıcı faktörler açısından cinsiyet ve sigara grupları arasında farklı bulundu. Cinsiyetin karıştırıcı etkisi düzeltildiğinde adiponektin/leptin oranı grup II'deki kadınlarda, grup I'deki kadınlara göre istatistik olarak anlamlı

yüksek saptandı. Grup II'deki erkeklerde serum leptin seviyesi grup I'deki erkeklere göre istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo-15).

Tablo-15: Cinsiyete göre ayarlanmış adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranları

	Kadın		p	Erkek		p
	Grup I n=13	Grup II n=27		Grup I n=36	Grup II n= 24	
Adiponektin (ng/mL)	8.95±2.73	11.25±4.51	0.086	6.67±2.48	7.34±2	0.108
Leptin (ng/mL)	9.70±2.8	8.70±2.1	0.462	6.80±1.3	7.70±1.7	0.04
Adiponektin/Leptin	0.99±0.49	1.4±0.75	0.025	1±0.39	1±0.37	0.809

ng/mL: Nanogram/mililitre

Sigaranın karıştırıcı etkisi düzeltilerek bakıldığında serum adiponektin düzeyi sigara içen hastalar arasında grup I'de grup II'ye göre istatistik olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo-16).

Tablo-16: Sigaraya göre ayarlanmış serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranları

	Sigara Var		p	Sigara Yok		p
	Grup I n=30	Grup II n=20		Grup I n=19	Grup II n=31	
Adiponektin (ng/mL)	6.1±1.8	8.4±3.2	0.006	9±3	10±4.4	0.596
Leptin (ng/mL)	6.8±1.3	7.6±1.6	0.068	8.8±2.8	8.6±2.1	0.897
Adiponektin/Leptin	0.93±0.34	1.16±0.58	0.085	1.1±0.5	1.23±0.66	0.385

ng/mL: Nanogram/mililitre

Hastaların kullandıkları ilaçlar ile serum adiponektin, leptin ve adiponektin/leptin oranları Tablo-17'te gösterilmiştir. Buna göre beta bloker kullananlarda serum adiponektin seviyesi kullanmayan hastalara göre istatistik olarak anlamlı düşük saptandı. ADE inhibitörü ve insülin kullanan hastalarda serum adiponektin ve leptin seviyesi kullanmayan hastalara göre istatistik olarak anlamlı olmasada daha fazla saptandı. AT II reseptör blokleri, statin ve oral antidiyabetik kullanan hastalarda serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı kullanmayan hastalara göre istatistik olarak anlamlı olmasada daha düşük saptandı.

Tablo-17: Medikal tedaviye göre serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı

		Adiponektin (ng/mL)	<i>p</i>	Leptin (ng/mL)	<i>p</i>	Adiponektin/Leptin	<i>p</i>
ADE İnhibitörü	Var n:51	8.5±4.2	0.874	8±2.2	0.866	1.13±0.64	0.77
	Yok n:49	8.2±2.9		7.9±2		1.07±0.4	
AT II Reseptör Blokeri	Var n:37	8±2.7	0.864	7.8±2.2	0.666	1.06±0.43	0.963
	Yok n:63	8.6±4		7.9±2		1.12±0.59	
Statin	Var n:45	7.7±2.7	0.176	7.7±2.2	0.151	1.04±0.41	0.385
	Yok n:55	8.9±4.1		8.1±2		1.15±0.62	
Beta Bloker	Var n:42	7.6±3.2	0.04	7.6±2	0.224	1.04±0.49	0.167
	Yok n:58	8.9±3.8		8.1±2.2		1.14±0.57	
İnsülin	Var n:23	8.8±5	0.964	8.5±2.3	0.163	1.09±0.71	0.293
	Yok n:77	8.2±3.1		7.7±2		1.1±0.48	
Oral Antidiyabetik	Var n:89	8.2±3	0.741	7.9±2.1	0.787	1.07±0.46	0.632
	Yok n:11	9.9±6.7		7.6±1.8		1.34±0.96	

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, AT II: Anjiyotensin II, ng/mL: Nanogram/mililitre

HT varlığında serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı istatistik olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptandı (Tablo-18).

Tablo-18: Hipertansiyon varlığında serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranları

	Hipertansiyon		<i>p</i>
	Var, n=75	Yok, n=25	
Adiponektin (ng/mL)	8.6±3.8	7.6±2.8	0.225
Leptin (ng/mL)	8.1±2.2	7.3±1.6	0.1
Adiponektin/Leptin	1.1±0.57	1.08±0.44	0.741

ng/mL: Nanogram/mililitre

Grup II iki alt gruba ayrılarak daha ayrıntılı analiz edildiğinde, koroner arterleri tamamen normal olan 40 hasta (grup II A) ve koroner arterlerinde % 1-49 darlık

olan 11 hasta (grup II B) şeklinde 2 alt grup oluşturuldu. Gruplandırma sonrasında bakılan adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı Tablo-19'de gösterilmiştir. Buna göre damarlardaki darlık düzeyi arttıkça adiponektin seviyesi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı benzer saptandı.

Tablo-19: Grup I, grup II A ve grup II B'nin serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı

	koroner arter darlık derecesi (%)			<i>p</i>
	Grup II A (0) n=40	Grup II B (1-49) n=11	Grup I (≥50) n=49	
Adiponektin (ng/mL)	8.83±4.34	8.18±2.74	6.72±2.71	0.01
Leptin (ng/mL)	8.04±5.16	7.82±2.72	6.89±2.21	0.075
Adiponektin/Leptin	1.08±0.64	1.12±0.56	0.84±0.41	0.118

ng/mL: Nanogram/mililitre

Grup II A'nın serum adiponektin ve leptin seviyeleri ortalamaları grup I'e göre istatistik olarak anlamlı fazla saptandı. Adiponektin/leptin oranları düzeyleri daha fazla olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı saptanmadı (Tablo-20).

Tablo-20: Grup I ile grup II A'nın serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı

	koroner arter darlık derecesi (%)		<i>p</i>
	Grup II A (0) n=40	Grup I (≥50) n=49	
Adiponektin (ng/mL)	8.83±4.34	6.72±2.71	0.005
Leptin (ng/mL)	8.04±5.16	6.89±2.21	0.021
Adiponektin/Leptin	1.08±0.64	0.84±0.41	0.056

ng/mL: Nanogram/mililitre

Grup II A'nın serum adiponektin, leptin seviyeleri ortalamaları grup II B'ye göre daha fazla olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı saptanmadı (Tablo-21).

Tablo-21: Grup II A ve grup II B'nin serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı

	koroner arter darlık derecesi (%)		<i>p</i>
	Grup II A (0) n=40	Grup II B (1-49) n=11	
Adiponektin (ng/mL)	8.83±4.34	8.18±2.74	0.846
Leptin (ng/mL)	8.04±5.16	7.82±2.72	0.397
Adiponektin/Leptin	1.08±0.64	1.12±0.56	0.748

ng/mL: Nanogram/mililitre

Koroner arter darlık derecesi ile serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo-22).

Tablo-22: Koroner arter darlık derecesi ile serum adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı arasındaki korelasyon

	Koroner arter darlık derecesi	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Adiponektin	-0.292	0.003
Leptin	-0.227	0.023
Adiponektin/Leptin	-0.197	0.048

5 TARTIŞMA

Yağ dokusu yıllardır saf enerji deposu olarak görüldü. Günümüzde farklı biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde kısmi pay sahibi olan büyük bir endokrin bez olarak dikkate alınmaktadır. Yağ dokusuyla diğer biyolojik sistemler arasındaki iletişim yağ dokusundan salgılanan ve adipokinler olarak adlandırılan çok sayıda biyolojik araçlar sayesinde gerçekleştirilmektedir. Bunlardan biri olan adiponektin insan vücudunda karbonhidrat ve lipid metabolizması ile vasküler biyolojide önemli bir rol almaktadır (167). Adiponektinin antiinflamatuvar, antioksidan ve vazodilatatör etkileriyle endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroza önlediği düşünülmekte ve hipoadiponektinemi KAH varlığı ile ilişkilendirilmektedir (2,13-15). Bununla birlikte insanlarda adiponektinin kabul görmüş antiaterojenik potansiyeli gerçekte daha zayıftır ve bu konuyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Adiponektin yerine adiponektin/leptin oranının MS bileşenleriyle önemli derecede ilişkili olduğu ve gelecekte gelişebilecek İD, DM-II ve aterosklerotik kalp damar hastalığının öngörebilmesinde sadece adiponektin ve leptin düzeyinden daha iyi bir belirteç olduğu yönünde birkaç araştırma bulunmaktadır (168,169).

Serum adiponektin seviyesinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden HT, yaş, hiperlipidemi ve obeziteyle negatif, HDL-K düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (170). Çalışmamızda grup I'de grup II'ye göre serum adiponektin, leptin seviyeleri ve adiponektin/leptin oranı istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Adiponektin seviyesi KAH risk faktörleri ve bazı demografik özelliklerden etkilenebildiği için grup I ve grup II'de bu değişkenler eşitlenmeye çalışıldı ancak grup I'de erkek cinsiyet oranı ve yaş ortalaması daha fazla saptandı (62,171). Bu bulgu grup I'de serum adiponektin seviyesinin düşük saptanmasının diğer bir nedeni olabilir (62,170,171). Bu karıştırıcı faktörün etkisini ortadan kaldırmak için çalışmaya dahil edilenler, cinsiyete göre tekrar gruplara ayrıldıktan sonra yapılan istatistik analizde grup I'deki kadın hastalarda adiponektin/leptin oranı grup II'deki kadın hastalara göre anlamlı olarak düşük, serum adiponektin ve leptin seviyeleri benzer saptandı. Grup I'deki kadın hastalarda

adiponektin/leptin oranının grup II'deki kadın hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanması, gelecekte olabilecek kalp damar hastalığı riskini öngörmede sadece serum adiponektin veya sadece leptin seviyesi ölçümünden daha iyi bir belirteç olduğu belirtilen çalışma sonuçları ile benzer niteliktedir (168,169). Grup I'deki erkek hastaların serum leptin seviyesi grup II'deki erkek hastalara göre istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Grup I'deki erkek hastalarda saptanan serum leptin seviyesindeki düşüklük grup I'deki erkek hastaların grup II'deki erkek hastalara göre statin kullanım oranının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte grup II'deki kadın hastalarda saptanan adiponektin/leptin oranı ölçümünün KAH'ı öngörmedeki hassasiyetinin erkek hastalarda gösterilememesinin olası nedeni olarak statin tedavisinin leptin seviyesi üzerindeki azaltıcı etkisi olabileceği düşünülmektedir. Nitekim bir çalışmada statin tedavisinin lipid düşürücü etkisinin yanında serum leptin seviyelerini azaltıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (158).

Yaş çalışma gruplarımız arasında eşitlenememiştir. Grup I ve grup II'de yaş ortalamaları (sırasıyla 60 ± 7 ve 57 ± 8 yıl) anlamlı farklı bulundu. Buna bağlı olarak yaş, grup I'de serum adiponektin seviyesinde düşüğe neden olabilecek KAH varlığı dışında diğer bir etken olarak ortaya çıkmaktadır. Nitekim Nishizawa ve ark. tarafından yaş ile adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (74). Kardiyovasküler hastalık riski açısından yaş etkisinin süreklilik göstermesine karşın çalışma gruplarımızın KAH riski artan orta yaş ve yaşlı (40-70 yaş) DM-II hastalarından oluşturulması, yaş ortalamalarının birbirine yakın ve benzer dekatta yer alması etkinin fazla olmayabileceğini düşündürmekle birlikte çalışmamızın sonuçlarına etkisi tartışmalıdır.

Çalışmamızda grup I ve grup II arasında kolesterol (TK, LDL-K, HDL-K, VLDL-K) ve TG değerleri benzer saptandı. Bununla birlikte grup I'de statin kullanımı istatistik olarak anlamlı fazla saptandı. Statin tedavisinin adiponektin düzeyine etkisinin olmaması (173,174) nedeni ile grup I'de serum adiponektin seviyesindeki düşüklüğün statin tedavisinden kaynaklanmadığı düşünüldü. Grup I'de hiperlipidemi nedeniyle statin kullanımının anlamlı fazla olması, bu gruptaki hiperlipidemik hastaların fazlalığı nedeniyle, KAH için bağımsız bir risk faktörü olan hiperlipidemi ile KAH ilişkili saptandı (33). Adiponektinin aterojenik reaksiyonu

azaltma yönünde etkisi nedeniyle bu bulgu dislipidemi varlığında hipoadiponektineminin aterosjenik reaksiyonu hızlandırdığı şeklinde yorumlanmıştır (94). Bununla birlikte hiperlipidemi ve düşük adiponektin seviyesi şeklindeki birlikteliğin statin tedavi ile hiperlipidemini düzeltilmesi durumunda nasıl etkilendiği konusunda çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle gruplar arasında statin tedavisine bağlı olduğu düşünülen lipid değişkenleri ortalamalarının adiponektin seviyeleri üzerine etkisi belirsizdir.

Çalışmamızda grup I'de serum leptin seviyesi diğer gruba göre anlamlı düşük saptandı. Yapılmış olan çalışmalarda leptin seviyesinin KAH ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bir çalışmada yüksek serum leptin seviyesi ateroskleroz ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur (172). Diğer bir çalışmada ise düşük leptin seviyesinin kararlı KAH'larının altı yıllık takibinde kardiyovasküler olaylar ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (175). Çalışmamızda grup I'de statin tedavisi almakta olan hastaların daha fazla olması leptin seviyesi düşüklüğünün nedeni olarak düşünülmektedir. Bir çalışmada statin tedavisinin lipid düşürücü etkisinin yanında serum leptin seviyelerini azaltıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (158).

Çalışmamızda grup I'de serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı ile korelasyon saptanan tek lipid parametresi HDL-K'dır. HDL-K, grup I ve grup II'de her iki değişken ile pozitif yönde anlamlı ve güçlü bir korelasyon göstermektedir. Bu beklenen bir bulgu olup literatürle uyumlu saptanmıştır. Adiponektin ile HDL-K arasında pozitif yönde korelasyon bildirilmektedir (87,170).

Grup I ve grup II ayrı ayrı değerlendirildiğinde grup I'de serum adiponektin, leptin seviyeleri ve adiponektin/leptin oranı ile HDL dışı kolesterol parametreleri (TK, LDL-K ve VLDL-K) ve TG arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Benzer çalışmalarda ise serum adiponektin seviyesi ile kolesterol parametreleri (TK, LDL-K, VLDL-K) ve TG arasında negatif korelasyon saptanmıştır (87,170). Bu çalışmalara benzer riskli, KAH olmayan ve statin kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. İlgili yayınlar ile çalışmamızın bu sonucu arasındaki uyumsuzluk için birkaç neden ileri sürülebilir. Birinci neden KAH'ın serum adiponektin seviyesinde azalmaya sebep olmasıdır. Diğer neden ise yine grup

I'de statin kullanan hasta sayısının anlamlı fazla olmasıdır. Bir deneysel çalışmada kateterle damar hasarı oluşturulan bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığı ortaya konularak damar hasarının serum adiponektin seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (91). Adiponektinin aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (92).

Grup II'de serum adiponektin seviyesi ile TK, LDL-K ve HDL-K arasında pozitif yönde ve güçlü bir korelasyon saptandı. Adiponektin ile TK ve LDL-K arasındaki ilişki literatürle uyumlu bulunmadı (87,170). Grup II'deki bazı hastaların statin kullanması bu durumun nedeni olarak düşünüldü. Statin tedavisinin kolesterol düzeylerini düşürmesine karşın adiponektin düzeylerine etkili olmaması (173,174), adiponektin ile kolesterol düzeylerinin ilişkisinin incelenmesinde karıştırıcı bir faktör olabilir.

Literatürde VKİ ile adiponektin arasında negatif, leptin arasında pozitif ilişki görülmesi nedeniyle her iki grup VKİ'leri benzer hastalar çalışmaya alındı (106,176). Gruplar arasında VKİ açısından fark olmadığı için iki grup arasındaki adiponektin, leptin seviyesi ve adiponektin/leptin oranındaki farklılığın VKİ'den kaynaklanmadığı düşünüldü.

HT ile adiponektin arasında negatif ilişki bazı çalışmalarla gösterilmiştir (177,178). KAH için bağımsız bir risk faktörü olan HT oran ve süresi çalışmamızda iki grup arasında benzer saptanmıştır. Bu nedenle serum adiponektin ve leptin seviyesi ile adiponektin/leptin oranı farklılığı HT etkisinden korunmuştur.

DM-II tedavisinin düzenlenmesiyle ilgili bir gösterge olan HbA1c düzeyi iki grup arasında benzer saptandı. Serum adiponektin seviyesi ile HbA1c arasında saptanan pozitif korelasyon istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Stejskal ve ark. tarafından DM-II hastalarında metabolik kontrol kriteri olarak adiponektin seviyelerine bakılmış ve adiponektin seviyeleri ile HbA1c arasında negatif ilişki saptanmıştır. Serum adiponektin seviyeleri DM-II hastalarında, diğer yüksek aterosklerotik risk taşıyan popülasyondan daha düşük, iyi glisemik kontrol yapılan hastalarda daha yüksek bulunması sonucunda serum adiponektin seviyesinin

metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (176). Çalışmamızda serum adiponektin seviyesi ile HbA1c arasındaki korelasyonun literatür ile uyumsuz olmasının nedeni diğer çalışmalarda farklı etnik grupların olması, kullanılan medikal tedavi, egzersiz ve diyet tipi gibi değişkenler olabilir.

Serum leptin seviyesi ile HbA1c arasında istatistik olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptandı. Yapılan çalışmalarda leptin seviyesi ile HbA1c arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar belirtilmiştir. Yüksek leptin seviyelerinin hiperinsülinemi veya İD ile ilgili olduğu bildirilmektedir (151). İD'nin plazma insülin düzeylerini arttırarak dolaylı yoldan serum leptin seviyelerini arttırdığı öne sürülmektedir (153). Diğer yandan Moriya ve ark. bu durumun tam tersini savunmakta, leptin seviyeleri ve HbA1c arasında ters bir korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Leptinin glukoz alımını azaltan etkisinden yola çıkarak düşük leptin seviyelerinin İD oluşturabileceğini öne sürmektedirler (152). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda serum leptin seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığı görülmüş ve leptinin DM fizyopatolojisinde etkin bir rol oynamadığı ancak obezitenin patogenezinde yer aldığı kanısına varılmıştır. VKİ oranı arttıkça serum leptin seviyesinin buna paralel olarak arttığı ancak DM'nin serum leptin seviyesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır (154). Çalışmamızda karşılaştırılan iki grup tümüyle DM-II hastalarından oluşturulduğu için gruplar arasındaki leptin seviyesindeki farklılığın DM'den kaynaklanmadığını söylemek mümkündür.

Karotis arterlerin ultrason yöntemi ile incelemesinde KİMK artışı veya aterom plak saptanmasının inme ve miyokard infarktüsünün ortaya çıkışına ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir (179-182). Ana karotis arterlerin İMK >0.9 mm değeri bu risk için kabul edilmiş bir sınırdır (183-185). Tedavi verilmemiş hipertansif bireylerde bu değişikliklerin sık olduğuna ve dolayısıyla karotis ultrason incelemesinin vasküler hasarı sıklıkla saptayabileceğine ve risk katmanlandırmasını daha kesin hale getirebileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (186). Çalışmamızda grup I'deki hastalarda KİMK maksimum ve ortalama değerleri istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu beklenen bir bulgu olup literatürle uyumlu olduğu görüldü (187-189).

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde grup I'deki hastalarda serum adiponektin seviyesi ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanırken, leptin seviyesi ile KİMK arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (190). Bununla birlikte korelasyon gücü zayıf olarak saptandı. Düşük korelasyon gücünün saptanmasının nedeni çalışmamızda iki grup benzer KAH risklerine sahip hastalardan oluşması olarak düşünüldü. DM hastalarında yapılan bir çalışmada serum adiponektin seviyeleriyle KİMK arasında negatif bir korelasyon saptanmış ve KAH risk faktörleri arttıkça KİMK'nın arttığı ve adiponektin seviyesinin azaldığı saptanmıştır (191). Başka bir çalışmada KİMK artışı serum adiponektin seviyesinde azalma ile ilişkili bulunurken serum leptin seviyesi ile ilişki saptanmamıştır (192). Diğer bir çalışmada serum adiponektin seviyesi ile KİMK negatif yönde ilişkili bulunmuş ve hipoadiponektineminin erken ateroskleroz gelişiminde bir risk olduğu belirtilmiştir (193).

İki grup arasında antidiyabetik tedavi (metformin ve insülin) açısından istatistik fark saptanmadı. Bundan dolayı iki grup arasındaki adiponektin ve leptin seviyesi ile adiponektin/leptin oranı farklılığının kullandıkları antidiyabetik tedaviden kaynaklanmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda aktif sigara içenler ve son iki aya kadar sigara içmekte olan hastalar çalışmaya alınmadı. Daha öncesinde sigara içenler en az 1 yıldır sigara içmeyen hastalardı. KAH için major risk faktörü olan sigara, grup I'de diğer gruba göre istatistik anlamlı olarak daha fazla saptandı. Grup I'de sigara içiminin daha fazla olması sigaranın KAH gelişimine etkisini destekler niteliktedir (35-37). Çalışmamızda sigara içen hastalar son 1 yıldır sigara içmeyen hastalar olduğu için sigaranın adiponektin seviyesine etkisinin olmadığı kabul edildi. Otsuka ve ark. adiponektin seviyesinin sigara içimiyle azalmakta olduğunu ve sigaranın kesilmesi durumunda serum adiponektin seviyesinin iki ay sonra önceki seviyesine yükseldiğini bildirmişlerdir (105). Yine hipoadiponektinemi KAH gelişiminde risk faktörlerinin varlığında hızlandırıcı bir etken olarak yorumlanabilir (94).

Diyabet süreleri bakımından iki grup arasında istatistik olarak fark olmamasına rağmen bu süre grup I'de 2.4 yıl daha fazla saptandı. İD ile başlayıp, hiperinsülinemi, MS, bozulmuş glukoz toleransı ve DM-II'ye ilerleyen bu süreçte aterosklerozun

hangi aşamada başladığı bilinmemektedir (11). Bu bulgu KAH gelişimi için önemsenerek düzeyde bir süre olmasına rağmen grup II'de saptanan 6.8 ± 5.9 yıl DM-II hastalık süresi, DM-II hastalarında KAH gelişmesi için yeterli bir süre olabileceği düşünülmektedir.

Koroner arter darlık düzeyi ile adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi daha net değerlendirmek için grup II'deki hastalar darlık seviyesi %0 (grup II A) ve %1-49 (grup II B) şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Adiponektin seviyeleri grup I'de grup II A ve grup II B'ye göre istatistik olarak anlamlı düşük saptandı. Grup II A'daki hastaların serum adiponektin ve leptin seviyeleri grup II B'ye göre yüksek olmakla birlikte istatistik olarak anlamlılığa ulaşmadı. Bunun sebebi olarak da çalışma kurgusunda hesaba katılmayan (post hoc) bir grup olarak grup II B'de az sayıda hasta olması olabileceği düşünüldü. Ayrıca adiponektin ortalamaları KAH var (darlık %1-99) ve KAH yok (darlık %0) şeklinde karşılaştırıldığında KAH varlığında adiponektin seviyesi istatistik olarak anlamlı düşük saptandı. Ayrıca koroner arter darlık seviyesi ile serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu. Göksoy ve ark. serum adiponektin seviyelerinin KAH'ında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu, koroner lezyon ciddiyeti arttıkça belirginleşen bu düşüşün çok damar hastalığı için bir ipucu olabileceğini belirtmişlerdir (194). Başka bir çalışmada serum adiponektin seviyeleri ile Gensini skoru arasında negatif bir ilişki saptanmış ve adiponektin seviyelerinin ölçümünün koroner arter darlığının şiddetini tahmin etmede yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (195).

5.1 Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Kontrol grubu olarak koroner arter darlığı %0-49 olan hastaların çalışmaya alınmış olmasıdır. Başka bir ifade ile kontrol grubu hastalarının bir kısmının koroner arterlerinde ateroskleroz bulunmasıdır.

Grup I'in yaş ortalaması grup II'nin yaş ortalamasına göre istatistik olarak anlamlı farklı (3.28 yıl, $p=0.029$) bulundu.

Diyabet sürelerinin ortalamaları, istatistik olarak fark olmamasına rağmen grup I'de (9.2 ± 6.9 yıl) grup II'ye (6.8 ± 5.9 yıl) göre 2.4 yıl daha yüksek saptandı.

Grup I ve grup II arasında sigara kullanımı ve cinsiyet açısından fark bulunmaktaydı.

6 SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda uzun süreli DM-II hastalarında serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranındaki düşüklük KAH varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin seviyesindeki azalmanın koroner arter darlık şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bulgunun çalışmanın primer amacı olmaması kesin sonuç için buna yönelik çalışmaları gerektirmektedir. Çalışmamızda adiponektin seviyesinde azalmanın KAH için neden mi yoksa sonuç mu olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir. Bunun için, prospektif çalışmaların yanısıra deneysel çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

7 ÖZET

Amaç: Diyabet mellitus tip II (DM-II) koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak kabul edilmekle birlikte her DM-II hastasında KAH gelişmemektedir. Adiponektin yağ dokusundan salgılanan antiaterojenik özelliği bulunan bir hormondur. Adiponektin/leptin oranının metabolik sendrom (MS) bileşenleriyle önemli derecede ilişkili olduğu ve gelecekte gelişebilecek insülin direnci (İD), DM-II ve aterosklerotik kalp damar hastalığını öngörebilmesinde yalnız adiponektin ve leptin düzeylerine göre daha iyi bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada uzun süredir DM-II hastalığı bulunan hastalarda serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranının KAH ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Kardiyoloji kliniğinde Şubat - Kasım 2010 tarihleri arasında koroner anjiyografi tetkiki yapılan uzun süreli (en az 5 yıl) DM-II hastalığı olan hastalar çalışmaya alındı. KAH (\geq %50 darlık) saptanan 49 hasta (grup I) ve anlamlı darlık saptanmayan (%0-49) 51 hasta (kontrol grubu veya grup II) çalışmaya dahil edildi. Ayrıca daha sonra grup II iki alt gruba ayrıldı. Koroner arterleri tamamen normal olan 40 hasta (grup II A) ve koroner arterlerinde % 1-49 darlık olan 11 hasta (grup II B) şeklinde 2 alt grup oluşturuldu. Serum adiponektin ve leptin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü ve adiponektin/leptin oranı hesaplandı.

Bulgular: İki gruba benzer klinik özellikli hastalar çalışmaya alınmış olmakla birlikte grup I'deki hastaların grup II'deki hastalara göre yaş ortalaması (sırasıyla; 60 ± 7 ve 57 ± 8 yıl, $p=0.029$) ve erkek cinsiyet oranı (sırasıyla; %73 ve %47, $p=0.013$) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Grup I'de grup II'ye göre adiponektin ve leptin seviyeleri ile adiponektin/leptin oranı anlamlı düşük bulundu (sırasıyla; $p=0.02$ $p=0.039$ ve $p=0.04$). Grup I, grup II A ve grup II B arasında yapılan karşılaştırmada serum adiponektin seviyeleri anlamlı düzeyde farklı saptandı (sırasıyla; 6.72 ± 2.71 ng/mL, 8.83 ± 4.34 ng/mL ve 8.18 ± 2.74 ng/mL, $p=0.01$) ve serum adiponektin

seviyesi ile koroner arter darlık ciddiyeti arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.292$, $p=0.003$).

Sonuç: Uzun süreli DM-II hastalarda serum adiponektin seviyesi ve adiponektin/leptin oranındaki düşüklük KAH varlığı ile ilişkilidir. Adiponektin seviyesindeki azalma koroner arter darlık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Diyabetes mellitus tip II, Leptin, Koroner arter hastalığı

8 SUMMARY

Background: Type II Diabetes mellitus (DM-II) is accepted as coronary artery disease (CAD) equivalent but every DM-II patient does not develop CAD. Adiponectin is a prohormone secreted from adipose tissue and has antiatherogenic property. Adiponectin/leptin ratio was found to be significantly associated with metabolic syndrome components and was proposed as a better predictor than isolated adiponectin and leptin levels for the development of future insulin resistance (IR), DM-II and atherosclerotic cardiovascular disease. In this study we investigated the association between adiponectin level, adiponectin/leptin ratio and CAD in patient with DM-II.

Methods: The patients with at least 5 years DM-II who had undergone coronary angiography between February – November 2010 were included into the study. First patients divided into two major groups. Group I is 49 patients with significant (\geq %50 stenosis) CAD and group II (control) is 51 patient with non-significant(% 0-49) stenosis. Later group II was divided into 2 sub-groups. Group II A is 40 patients with normal (%0) coronary arteries and group II B is 11 patients with coronary lesions between %1-49. Serum adiponectin and leptin levels were measured by ELISA Method and adiponectin/leptin ratio calculated.

Results: Although baseline characteristics were similar between two groups, in group I average age (60 ± 7 and 57 ± 8 years, $p=0.029$ respectively) and male ratio (%73 and %47, $p=0.013$ respectively) were significantly higher than group II. In group I serum adiponectin and leptin levels and adiponectin/leptin ratio were significantly lower than group II ($p=0.02$ $p=0.039$ and $p=0.04$ respectively). When we compared the group I, group II A and group II B, serum adiponectin levels are significantly different among three groups (6.72 ± 2.71 ng/mL, 8.83 ± 4.34 ng/mL and 8.18 ± 2.74 ng/mL, $p=0.01$ respectively) and a significant negative correlation was detected between the adiponectin level and severity of CAD ($r=-0.292$, $p=0.003$).

Conclusion: Decreased adiponectin levels and adiponectin/leptin ratio are significantly associated with CAD in patients with long term DM-II. Degree of the decrease in adiponectin levels is significantly associated with severity of CAD.

Key words: Adiponectin, Diabetes mellitus type 2, Leptin, Coronary artery disease

9 KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**:115-26
2. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**:85-9
3. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; **3**:187-98
4. Gren A, Hirsch HC, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; **19**:5-7
5. Pfister R, Cairns R, Erdmann E, et al. A clinical risk score for heart failure in patients with type 2 diabetes and macrovascular disease: An analysis of the PROactive study. *Int J Cardiol* 2011
6. Satman I, Yılmaz T, Sengul A. ve ark. Populationbased study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; **25**:1551-6
7. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; **19**:3-7
8. Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell, 2004;13-70
9. Jarvisalo M, Putto Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**:493-8
10. Nakbi A, Koubaa N, Ben Hamda K, et al. Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome. *Tunis Med* 2011; **89**:621-6
11. Quinones MJ, Hernandez- Pampaloni M. Coronary vasomotor abnormalities in insulinresistant individuals. *Ann Intern Med* 2004; **140**:700-8
12. Zimmet PZ, Alberti KG. The changing face of macrovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; **350**:4-14

13. Knobler H, Benderly M, Boyko V, et al. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**:87-92
14. Yaturu S, Bridges JF, Subba Reddy DR. Decreased levels of plasma adiponectin in prediabetes, Type 2 diabetes and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2006; **12**:17-20
15. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **77**:151-4
16. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**:847-53
17. Erling Falk, Valentin Fuster. Aterogenez ve belirleyicileri. İn: *Valentin F. Hurst's The Heart*, Türkçe. 10. ed. USA 2004; 1065-93
18. Warlow CP, Dennis MS, et al. Stroke: A practical guide to management. Oxford, Black- Well Science 1996
19. Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention for stroke after CAPRIE and ESPS-2. *Cerebrovasc Dis* 1998; **8**:73-5, 77
20. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; **29**:8-19
21. Roberg LF, Leopold JA, Loscalzo J. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; **44**:381-94
22. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understand of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003; **1**:1410-21
23. Altörjay I, Vereb Z, Serfozo Z, et al. Anti-TNF-alpha antibody (Infliximab) therapy supports the recovery of eNOS and VEGFR2 protein expression in endothelial cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; **24**:323-35
24. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med* 1996; **28**:427-32

25. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000; **21**:895-900
26. Hughes SD, Verstuyft J, Rubin EM. HDL deficiency in genetically engineered mice requires elevated LDL to accelerate atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**:1725-9
27. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; **85**:391-405
28. Schwartz SM. The intima: A new soil (editorial). *Circ Res* 1999; **85**:877-9
29. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; **7**:269-73
30. Steinberg D. Low density lipoprotein oxydation and its pathobiological significance *J Biol Chem* 1997; **272**:20963-6
31. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; **69**:30-7
32. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997; **272**: 22975-8
33. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Collage of Cardiology. *Circulation* 1999; **100**:1481-92
34. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; **130**:580-600
35. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; **11**:462-71
36. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999; **318**:538-9
37. Jee SH, Suh I, Kim IS, et al. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; **282**:2149-55

38. 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 and Risk Reduction. *Circulation* 1997; **96**:3243-7
39. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786 C and missense Glu298 Asp variants. *J Investig Med* 2000; **48**:367-74
40. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; **3**:187-98
41. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, et al. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 1999; **144**:403-8
42. Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; **6**:299-302
43. 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**:871-6
44. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombolytic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; **14**:617-21
45. Hung J, Lom JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; **92**:2432-6
46. Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, et al. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; **122**:438-47.
47. Muntendam P, McCall C, Sanz J, et al. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease-- study design and objectives. *Am Heart J* 2010; **160**:49-57
48. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; **335**:827-38
49. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; **48**:937-42

50. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; **347**:949-50
51. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT, et al. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth: Pathobiological Determinants of Arteriosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 431-40
52. 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**:1551-9
53. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. *Lancet* 1999; **354**:602
54. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin treated patients coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; **159**:2661-7
55. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, et al. Coronary arter disease in Twins. *Brit Heart J* 1981; **45**:193-7
56. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu rev Nutr* 1989; **9**:303-45
57. Rissanen AM. Familial aggregasyon of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; **42**:294-303
58. 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. *Circulation* 1998; **97**:1876-87
59. 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**:1196-204
60. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; **104**:552-8

61. 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
62. Han SH, Quon MJ, Kim J, et al. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; **49**:531-8
63. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, et al. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; **276**:42077-83
64. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003; **278**:11888-96
65. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**:871-6
66. 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
67. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **221**:286-9
68. 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
69. 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
70. 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
71. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; **423**:762-9
72. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; **10**:524-9

73. Kadowaki T, Yamauchi Y, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; **116**:1784-92
74. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; **51**:2734-41
75. Dyck JRB. The Ischemic Heart: Starving to Stimulate the Adiponectin-AMPK Signaling Axis. *Circulation* 2007; **116**:2779-81
76. Heilbronn LK, Smith SR, Ravussin E. The insulin-sensitizing role of the fat derived hormone adiponectin. *Curr Pharm Des* 2003; **9**:1411-8
77. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; **53**:585-90
78. 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**:861-5
79. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; **13**:84-9
80. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; **35**:337-42
81. 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
82. Li J, Yu X, Pan W, et al. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **282**:1334-41
83. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; **271**:10697-703
84. Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**:871-6
85. 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

86. 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
87. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:1930-5
88. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, et al. 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
89. 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
90. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **335**:1254-63
91. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; **32**:47-50
92. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; **380**:24-30
93. Tsushima M, Terayama Y, Momose A, et al. Progression of atherosclerosis in hemodialysis patients: effect of adiponectin on carotid intima media thickness. *J Atheroscler Thromb* 2008; **15**:213-8
94. Yang H, Zhang R, Mu H, et al. Adiponectin promotes endothelial cell differentiation from human peripheral CD14+ monocytes in vitro. *J Cell Mol Med* 2006; **10**:459-69
95. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; **278**:45021-6
96. 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

97. Lin J, Hu FB, Curhan G. Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**:239-44
98. 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
99. 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
100. Philips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; **52**:667-74
101. 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
102. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res* 2002; **34**:635-9
103. 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
104. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, et al. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:2714-18
105. Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol* 2009; **53**:219-25
106. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrin* 2000; **143**:293-311
107. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; **140**:578-92
108. Hervey GR. The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; **145**:336-52
109. Hausberger FX. Pathological changes in adipose tissue of obese mice. *Anat Rec* 1966; **154**:651-60

110. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**:425-32
111. Flier JS, Flier E.M. Obesity and the hypothalamus novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; **92**:437-40
112. Tartaglia LA, Dembski M, Weng W, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor Ob-R. *Cell* 1995; **83**:1263-71
113. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; **379**:632-35
114. Schvartz MW, Peskind E, Raskind M, et al. Cerebrospinal fluid leptin levels relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; **2**:589-93
115. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide-Y messenger RNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996; **8**:733-5
116. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; **17**:305-11
117. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, et al. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:6231-5
118. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, et al. Snodgrass HR B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; **2**:585-9
119. Madej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995; **373**:13-8
120. Baumann H, Morella KK, White DW. THA full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:8374-8
121. Stark AAR, Erhard G, Berger M. Elevated pancreatic glucagon in obesity. *Diabetes* 1984; **33**:277-80
122. Auwerx J, Steals B, Leptin. *Lancet* 1998; **351**:737-42
123. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997; **15**:273-6

124. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and NIDDM subjects. *J Clin invest* 1996; **97**:1344-7
125. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:4140-7
126. MoUer N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:931-4
127. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *JCEM* 1996; **81**: 3424-27
128. Montague CT, Prins JB, Sanders L et al. Depot and sex specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; **46**:342-7
129. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in (Ob/Ob) mice. *Science* 1995; **269**:540-3
130. Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, et al. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; **46**:335-41
131. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, et al. Leptin activates neuron in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology* 1997; **138**:839-42
132. Schvartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in (Ob/Ob) mice. *Diabetes* 1996; **45**:531-5
133. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese product. *Nature* 1995; **377**:530-2
134. Salbe AD, Nicolson M, Raussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old-children. *J Clin Invest* 1997; **99**: 592-5
135. Racette SR, Coppac SW, Landt M, et al. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:2275-7
136. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; **99**:839-45

137. Hassink SG, Sheslow DV, Opentanova I, et al. Serum leptin in children with obesity. *Relationship to Gender and Development Pediatrics* 1996; **98**:201-3
138. Sorensen T, Echvvald SM, Holm JC. Leptin in obesity. *BMJ* 1996; **313**:953-4
139. Considine R, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; **334**:292-5
140. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration obesity and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 1996; **313**:965-9
141. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endoc Rev* 1993; **14**:72-93
142. Seufert J, Kiefifer TS, Leech CT, 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
143. Taylor SI, Barr V, Reitmann M. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 1996; **274**:1151-2
144. Zimmet P, Alberti K. Leptin Is it important in diabetes? *Diabet Med* 2000; **13**:501-3
145. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D: Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. *Diabetes* 1996; **45**:695-8
146. Widjaja A, Stratton IM, Han R, Holmon RR, et al. Plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:654-7
147. Cavagnini F, Croci M, Putignano P, et al. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**:77-9
148. Kolaczynski JN, Nyce MR, Considine R, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans studies invivo and invitro. *Diabetes* 1996; **45**:699-701
149. Cohen B, Novick D, Rubinstain M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; **274**:1185-8
150. Rosetti L, Massillan D, Barzila N, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and invivo insulin action. *J Biol Chem* 1997; **272**:27758-63
151. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, et al. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:654-7

152. Moriya M, Okumura T, Takahashi N, et al. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; **43**:187-91
153. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels. *Diabetologia*. 1997; **40**:676-9
154. Gulturk S, Cetin A, Erdal S. Association of leptin with insulin resistance, body composition and lipid parameters in postmenopausal women and men in type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2008; **29**:813-20
155. Kotulska A, Kucharz EJ. Leptin and thyroid hormones. *Przegl Lek* 2002; **59**:1024-7
156. Braclik M, Marcisz C, Giebel S, et al. Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid* 2008; **18**:545-50
157. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004; **93**:491-6
158. Sun YM, Li J, Luan Y, Wang LF. Effect of statin therapy on leptin levels in patients with coronary heart disease. *Peptides* 2010; **31**:1205-7
159. Maffei M, Halaas I, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; **1**:1155-61
160. Cooke J, Oka R. Does leptin cause vascular disease? *Circulation* 2002; **106**:1904-5
161. Mantzoros CS, Moschos SJ: Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; **49**:551-67
162. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; **110**:1093-103
163. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; **68**:437-46
164. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V et al. Adipose tissue is a major source of Interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003; **52**:1104-10

165. Agrawal A, VLourenço E, Gupta S, et al. Gender-based differences in leptinemia in healthy aging, non-obese individuals associate with increased marker of oxidative stres. *Int J Clin Exp Med* 2008; **1**:305-9
166. Xu FP, Chen MS, Wang YZ, et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004; **110**:1269-75
167. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Interrogative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**:875-88
168. Jung CH, Rhee EJ, Choi JH, et al. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy korean male adults korean. *Diabetes J* 2010; **34**:237-43
169. Ko SH. The adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in healthy korean adult males korean *Diabetes J* 2010; **34**:220-1
170. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**:2764-9
171. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; **291**:1730-7
172. Hosam HA, Abd El-Mottaleb NA, Hamed HB, et al. Serum adiponectin and leptin as predictors of the presence and degree of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2011; **22**:264-9
173. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**:754-5
174. Maximilian V.E, Jochen G, Schneider, et al. Adipocytokines as a novel target for the anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**:754-5
175. Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, et al. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2010

176. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, et al. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Papers* 2003; **147**:167-72
177. Maeda N, Shimomura I, Kishida K. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nat Med* 2002; **8**:731-7
178. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:4321-5
179. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; **87**:56-65
180. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; **96**:1432-7
181. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; **128**:262-9
182. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; **340**:14-22
183. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. European lacidipine study on atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; **106**:2422-7
184. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; **22**:1201-12
185. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; **16**:1667-76

186. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the assessment of prognostic risk observational survey. *J Hypertens* 2002; **20**:1307-14
187. Mookadam F, Tanasunont W, Jalal U, et al. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk. *Future Cardiol* 2011; **7**:173-82
188. Bernetti M, Abbate R, Cerini G, et al. Carotid and femoral intima-media thickness as an early atherosclerotic marker. Advantages and limits. *G Ital Cardiol (Rome)* 2011; **12**:72-81.
189. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**:2006-20
190. Bevan S, Meidtner K, Lorenz M, et al. Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness. *Stroke* 2011; **42**:1510-4
191. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**:2758-62
192. Dullaart RP, de Vries R, van Tol A, et al. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. *Eur J Endocrinol* 2007; **156**:387-94
193. Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, et al. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005; **36**:2577-82
194. Göksoy H, Dursunoğlu D, Öztürk M ve ark. Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern* 2009; **37**:241-5
195. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, et al. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J* 2007; **48**:149-53