

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMLU YAŞLI BİREYLERDE SERUM YÜKSEK  
MOLEKÜLER AĞIRLIKLI ADİPONEKTİN DÜZEYİ İLE ARTERYAL  
SERTLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Turan Hilmi YEŞİL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Teslime ATLI**

**ANKARA  
2009**

## **Kabul ve Onay**

## Önsöz ve Teşekkür

Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Selim Karayalçın'a, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sayın Teslime Atlı'ya, tez çalışmamı her açıdan destekleyen Mamak Belediyesi eski Başkanı Sayın Gazi Şahin'e ve Mamak Belediyesi çalışanlarına, tezimle ilgili katkıları için tüm asistan arkadaşlarım ve Geriatri Bilim Dalı personeline, çalışmaya katılmayı kabul eden Mamak bölgesi yaşlılarına, sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Turan Hilmi Yeşil

## İçindekiler

	<b><u>Sayfa:</u></b>
Kabul ve Onay	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı	4
2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	8
2.1.3. Metabolik Sendrom Patogenezi	9
2.1.3.1. Obezite	9
2.1.3.2. Adipositokinlerin İnsülin Direnci ve Ateroskleroz Gelişimindeki Rolü	10
2.1.3.2.1. C Reaktif Protein	10
2.1.3.2.2. Tümör Nekroz Faktör $\alpha$	11
2.1.3.2.3. İnterlökin-6	11
2.1.3.2.4. Leptin	12
2.1.3.2.5. Rezistin	12
2.1.3.2.6. Visfatin	13
2.1.3.2.7. Anjiyotensinojen	13
2.1.3.3. İnsülin Direnci ve Hiperglisemi	14
2.1.3.4. Dislipidemi	16
2.1.3.5. Hipertansiyon	17
2.1.4. Metabolik Sendrom Tedavisi	18
2.2. Adiponektin	20
2.2.1. Adiponektinin Moleküler Yapısı	20
2.2.2. Adiponektin Lokalizasyonu, Sekresyonu ve Metabolizması	21
2.2.3. Adiponektin Reseptörleri	23

2.2.4. Adiponektin ve İnsülin Direnci	23
2.2.5. Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektinin İnsülin Direncindeki Rolü	24
2.3. Arteryal Sertlik	26
2.3.1. Arteryal Sertlik ve Metabolik Sendrom	28
3. HASTALAR ve YÖNTEM	29
3.1. İstatistiksel Yöntem	30
3.2. Etik Kurul Onayı	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48

## Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	: American Diabetes Association
ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AHA/NHLBI	: American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
AT <sub>1</sub> -R	: Anjiyotensin Tip 1 reseptörü
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
CRP	: C Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGIR	: European Group for Study of Insulin Resistance
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcısı-4
HDL	: High density lipoprotein
HMWA	: Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin
HOMA	: Homeostasis Model of Assessment
ICAM-1	: İntrasellüler hücre adezyon molekülü-1
IDF	: International Diabetes Foundation
IL-6	: İnterlökin-6
IRS	: İnsülin reseptör substrat
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1

NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel
NDH	: Nabız dalga hızı
NFκB	: Nükleer faktör κB
NO	: Nitrik oksit
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PI3K	: Fosfatidil inozitol 3-kinaz
PPAR	: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör
RAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
ROR	: Reaktif oksijen radikali
SKB	: Sistolik kan basıncı
SYA	: Serbest yağ asidi
TA	: Total adiponektin
TG	: Trigliserid
TNFα	: Tümör Nekroz Faktör α
TZD	: Tiyazolidinedion
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKI	: Vücut kütle indeksi
VLDL	: Very low density lipoprotein

## Şekiller Dizini

- Şekil 2.1. Adipositokinlerin insülin direnci ve endotel fonksiyonları üzerine etkileri
- Şekil 2.2. Obezite ve insülin direnci
- Şekil 2.3. Adiponektinin molekülünün yapısı ve formları



## Tablolar Dizini

Tablo 2.1.	Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 4.1.	Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin klinik ve demografik özellikleri
Tablo 4.2.	Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin laboratuvar verileri
Tablo 4.3.	Tüm grupta NDH ile ilişkili bağımsız değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları
Tablo 4.4.	Parametrik değişkenlerle NDH arasındaki korelasyon analizi
Tablo 4.5.	Nonparametrik değişkenlerle NDH arasındaki korelasyon analizi
Tablo 4.6.	Her iki çalışma grubunda NDH ile ilişkili bağımsız değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları

## 1. GİRİŞ

Aterosklerozla ilişkili klinik durumlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık görülen nedenleridir. Bu nedenle, aterosklerotik hastalıkların erken dönemde saptanmasını sağlayacak tanı yöntemleri ve önleyici tedaviler üzerinde bir çok çalışma yapılmaktadır. Aterosklerotik hastalık riskinin erken dönemde saptanması amacıyla ortaya atılan kavramlardan olan metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimiyle ilişkili ve genelde abdominal obeziteye eşlik eden risk faktörlerinin kümelenmesi olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmada metabolik sendromun KVH gelişimi için iyi bir belirleyici olduğu ve risk altındaki bireyleri büyük oranda saptadığı gösterilmiştir [1-3]. Çok etkenli patogeneze sahip metabolik sendromun –moleküler temelde mekanizması tam olarak ortaya konulmasa da- altında yatan başlıca iki etkenin, abdominal obezite ve insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, visseral yağ dokusu fazlalığının diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik hastalıkların oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu anlamda, visseral obezitenin ateroskleroz gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin oluşmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.

Son yıllarda yağ dokusunun basit bir enerji deposu olduğu kanısının aksine aktif bir endokrin organ olduğu anlaşılmış ve yağ dokusu moleküler biyolojisi yoğun çalışmaların yapıldığı bir konu haline gelmiştir. Yağ dokusu endokrin organ olarak bir çok adipositokin (Tümör Nekroz Faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), C Reaktif Protein (CRP), anjiyotensinojen, rezistin, leptin, interlökin-6 (IL-6), adiponektin, visfatin, vb.) salgılar. Bu adipositokinlerden adiponektinin, diğerlerinden farklı olarak yağ dokusu kütlesi ve visseral adiposite ile ters orantılı olarak, obezlerde dolaşımdaki miktarı azalmaktadır [4]. Yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeyindeki azalmanın, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir [5]. Aynı şekilde plazma adiponektin düzeylerinin, insülin direncinin temel mekanizma olarak kabul edildiği metabolik sendromda da azaldığı gösterilmiştir [6]. Son dönemde yapılan çalışmalar, yüksek moleküler ağırlıklı kompleks halinde bulunan adiponektin

(HMWA) formunun serumdaki aktif form olduğunu ve metabolik sendrom ile daha iyi korelasyon gösterdiğini saptamıştır [7].

Erken dönem ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ile karakterizedir ve arteriyel sertlik artışı önemli bir göstergesidir. Artmış arteriyel sertliğin, kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [8, 9]. Arteriyel sertliği değerlendirmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür [10]. Yapılan çalışmalarda nabız dalga hızının KVH gelişimi ile ilişkili olduğu kadar, ateroskleroz için risk belirleyicisi ve prognostik prediktör olduğu gösterilmiştir [9].

Ateroskleroza öngörebilen parametrelerin geliştirilmesi önemini halen korumaktadır. Arteriyel sertlik ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin ilişkisinin saptanması, metabolik sendrom bileşenleri dışında erken dönemde aterosklerotik hastalık riskini öngörebilecek yeni bir belirleyici olarak yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin önemini ortaya koyabilir ve birlikte kullanıldığında metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemesi açısından prognostik değerini arttırabilir. Kardiyovasküler hastalıkların en sık görüldüğü yaşlı popülasyonda arteriyel sertlik ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile yaşlı bireylerde metabolik sendrom ile arteriyel sertlik arasındaki potansiyel ilişkinin belirlenmesi ve ilişki saptanması halinde, serum HMWA düzeylerinin arteriyel sertlik ile muhtemel ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

Dünya üzerindeki toplumların yaşama şekli değiştikçe, bazı hastalıklar eski önemini yitirirken, bazı yeni hastalıklar ve sendromlar tanımlanmaktadır. Özellikle son yirmi yılda sedanter yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşarak, dünya nüfusunun artan oranda kilo alımı eğilimine girmesi, obezite ve insülin direnci gelişimi için predispozan rol oynamıştır. Sonuç olarak obezite ve tip 2 diyabetin prevalansları tüm dünyada hızla artarak, küresel pandemi nedenleri oldukları görülmüştür [11-13]. Dünya üzerinde 2005 yılı itibarıyla 1,6 milyar fazla kilolu insan bulunmaktadır ve bunların 400 milyonunun aşikar obez olduğu düşünülmektedir [12].

Obezitenin, tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olmasının yanı sıra, KVH görülme riskini de arttırdığı bilinmektedir [14]. Tip 2 diyabet ve KVH gelişiminde abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörlerinin birlikte bulunması, altta yatan temel mekanizmanın insülin direnci olduğunun düşünülmesi ve 20. yy.'da obezitenin küresel pandemisinin sonucu olarak, KVH'lerin mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıraya yerleşmesinden sonra koruyucu tıp uygulamaları açısından, KVH için riskli bireylerin tanımlanması ihtiyacı, metabolik sendrom kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur.

Metabolik sendrom kavramı ilk olarak İsveçli araştırmacı Kylin tarafından ortaya atılmış ve hipertansiyon, hiperglisemi ve gut triadının bir kişide bulunması olarak tanımlamıştır. Sonrasında, 1947 yılında Vague erkek tipi obezitenin, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle görüldüğüne dikkat çekmiştir [15]. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin KVH gelişmesindeki temel mekanizma olduğu hipotezini ilk olarak 1988 yılında Reaven ortaya atmıştır ve glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertansiyon, düşük *high density lipoprotein* (HDL) kolesterol, yüksek *very low density lipoprotein* (VLDL) kolesterol ve yüksek trigliserid (TG) düzeylerinden oluşan metabolik anormallikler kümesini sendrom X olarak tarif

etmiştir [16]. Kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşan bu topluluğa o dönemde obezite dahil edilmese de, obezitenin insülin direnci ile direkt ilişkili olduğu düşünülmüş ve sendrom X tedavisinin ilk basamağının, kilo verilmesi ve fiziksel aktivite olduğu vurgulanmıştır. Bu tanımlamadan sonra sendrom, değişik çalışma grupları tarafından etyopatogenez, klinik önem ve bileşenlerin türüne göre farklı isimler almıştır. Örneğin, sendrom X bileşenlerine sonraları abdominal obezite de eklenerek yeni tabloya sendrom X plus adı verilmiştir. Altta yattığı düşünülen patogeneze göre insülin direnci sendromu [17]; vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski artırması nedeniyle ölümcül dördü olarak adlandırılırken [18]; sendromun oluşum sürecinde, kronik inflamasyon ve protrombotik durumun da gözlenmesi nedeniyle atero-trombojenik sendrom isimlerini almıştır [19]. Metabolik sendroma ayrıca, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik risk sendromu gibi çeşitli isimler de verilmiştir.

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direncinin, sendrom gelişiminde temel sorumlu olduğu düşünülmesi nedeniyle daha sonra yapılan çalışmalar, insülin direnci, obezite ve KVH gelişimi arasındaki ortak ilişkinin açığa çıkarılmasına yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların sonucunda insülin direncinin, bir bireyde KVH risk faktörlerinin kümelenmesini –bu anlamda metabolik sendromun gelişimini- açıklamakta tek etiyopatogenetik unsur olarak yetersiz kaldığı, ancak altta yatan başlıca mekanizma olduğu konusunda ortak kanıya varılmıştır [20-22]. Yapılan çalışmalarda ortaya konan patogenez özetle, özellikle abdominal obezitenin, dokularda insülin direncine neden olarak periferik glukoz ve yağ asiti kullanımını bozduğu, insülin direncine eşlik eden hiperinsülinemi, hiperglisemi ve adiposit kaynaklı sitokinlerin, vasküler endotelial disfonksiyona, anormal lipid profiline, hipertansiyona ve vasküler inflamasyona neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık gelişimini başlattığı şeklindedir [16, 23, 24].

### **2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı**

Klinik açıdan önemi ve sendrom gelişiminde rol oynadığı düşünülen patogenetik süreçler üzerindeki görüş birliği nedeniyle metabolik sendrom kavramının genel olarak kabul görmesine karşın, uluslararası çapta kabul gören bir tanımın geliştirilmesi ancak 1998’de olmuştur. İlk resmi metabolik sendrom tanımı,

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmiştir [25]. Bu tanımda, insülin direncinin sendrom gelişiminin altında yatan başlıca neden olduğu vurgulanmış ve tanı için insülin direnci bulgusu gerekli görülmüştür. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da, dolaylı kanıtlar sayesinde, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), tip 2 diyabet ve hiperinsülinemik öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direnci bileşenleri olarak kabul edilmiş ve metabolik sendrom DSÖ tarafından, tip 2 diyabet, BAG, BGT veya insülin direnci ile birlikte hipertansiyon ( $> 160/90$  mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1999 yılında, sendrom tanımında değişiklik yaparak hipertansiyon tanımı için sınırı  $> 140/90$  mmHg'e indirip, mikroalbuminüri tanımı için idrar albumin/kreatinin oranını 20 mg/g'dan 30 mg/g'a yükseltmiştir (Tablo 2.1).

*European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) 1999'da, DSÖ'nün tanımında değişiklik yapmayı önermiş ve primer sorumlu faktörün insülin direnci olduğunu belirterek metabolik sendrom yerine insülin direnci sendromu adını vermiştir [26]. Plazma insülin düzeyindeki yükseklik EGIR'in eklediği bir diğer kriterdir (Tablo 2.1).

*National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III) 2001 raporunda, metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, düşük HDL düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi kriterlerinden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir [27] (Tablo 2.1). Bu kriterlerden ayrı olarak proinflamatuvar ve protrombotik durum da, NCEP ATP III tarafından metabolik sendrom bileşenleri olarak tanımlanmış ancak bu iki bileşeni sendrom kriterleri arasına dahil etmemiştir.

*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) tarafından 2003 yılında NCEP ATP III kriterleri tekrar modifiye edilerek insülin rezistansı üzerine dikkat çekilmiş ve metabolik sendromun etyopatogenezinde primer sorumlu olduğunu öne sürülmüştür (Tablo 2.1).

*International Diabetes Foundation* (IDF) 2005 yılında, NCEP ATP III raporunda tanımlanan kriterleri modifiye ederek yeni metabolik sendrom kriterlerini açıklamıştır [28]. Bu yeni kriterlere göre, insülin rezistansının tanıya herhangi bir

katkısı yoktur. Tanı için asıl önemli olan kriter abdominal obezitenin varlığıdır ve metabolik sendrom tanısı koymak için abdominal obezitenin varlığında NCEP ATP III'de yer alan diğer kriterlerden iki tanesinin olması yeterlidir. Abdominal obezite için verilen değerler NCEP ATP III'deki verilerden farklıdır. Bel çevresi ölçümleri IDF tarafından ırk ve etnik kökene bağlı olarak ayrı ayrı tanımlanmıştır. Avrupa kökenli kişiler için bel çevresi ölçümü erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm olarak belirlenmiştir. Asya kökenli kişiler için (Japonlar hariç) erkeklerde  $\geq 90$  cm , kadınlarda  $\geq 80$  cm olarak belirlenmiştir. Diğer önemli bir değişiklik, BAG düzeyinin 2003 *American Diabetes Association* (ADA) uzlaşısı raporunda belirtilen şekilde  $\geq 100$  mg/dl olarak kabul edilmiş olmasıdır (Tablo 2.1).

IDF tanımı ile eş zamanlı olarak 2005'de *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI)'nın, 2001 NCEP ATP III tanımını güncelleyerek ortaya koydukları yeni tanıma göre açlık kan glukozu, güncellenmiş BAG tanımı baz alınarak  $\geq 100$  mg/dl'e indirilmiş, hipertansiyon ve dislipidemi için ilaç kullanımı kriterlere eklenmiş fakat bel çevresi kriterleri iki cins için de değiştirilmemiştir [29] (Tablo 2.1).

**Tablo.2.1.** Metabolik sendrom tanı kriterleri

Bileşen	DSÖ (modifiye) (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/ NHLBI (2005)
IR	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>				
BAG veya BGT (mg/dl)	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ≥140 veya T2DM	AKŞ≥110	AKŞ≥110	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ> 140	AKŞ ≥100 veya Rx	AKŞ ≥100 veya Rx
Bel Çevresi BKO	BKO>0.9 (>0.85)	≥94 (≥80)	>102(>88)		≥94 (≥80)	>102 (>88)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	>30			≥25		
KB (mmHg)	≥140/90	≥140/90 veya Rx	≥130/85	≥130/85	≥130/85 veya Rx	≥130/85 veya Rx
TG (mg/dl)	≥150	≥200 veya Rx	≥150	> 150	≥150 veya Rx	≥150 veya Rx
HDL-C (mg/dl)	<35 (<40)	<40 veya Rx	<40 (< 50)	< 40 (< 50)	<40(<50) veya Rx	<40(<50) veya Rx
Tanı için gereken kriter sayısı	IR veya IFG veya IGT artı ≥2 kriter (BKO ve/veya VKİ, Yüksek KB, yüksek TG ve/veya düşük HDL) veya idrar albumin/kreatin in 30mg/g	IR artı ≥2 kriter (bel çevresi, IFG, yüksek KB, dislipidemi)	≥3 kriter	Tanı risk faktörleri ve insulin direnci parametreleri ne göre klinik olarak konur	Santral obezite (bel çevresi) artı ≥2 kriter (bel çevresinin üst sınırı farklı etnik gruplara göre değişken)	≥3 kriter

\* Koyu ve italik yazı ile verilen rakamlar kadın bireyler içindir

<sup>a</sup> Hiperinsülinemik öglisemik koşullarda glukoz uptake'inin, çalışma popülasyonunun alt %25'lik kesiminde olması

<sup>b</sup> Diyabetik olmayan popülasyonda açlık serum insülin düzeyinin üst %25'lik kesiminde olması

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III, AACE: Association of American Clinical Endocrinologists, IDF: International Diabetes Federation, AHA/NLHB: American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute, BKO : Bel/ kalça oranı, Rx: tedavi alıyor, KB: kan basıncı, IR: İnsulin direnci, HDL-C: High density lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, VKİ: Vücut kütle indeksi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus



### 2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom ABD’de ortalama olarak popülasyonun %24’nü etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, NCEP ATP III kriterlerine göre 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur [2]. Metabolik sendromu olan bireylerin %44’ü, 50 ve üstü yaş grubundadır. Özellikle 60 ve üstü yaş grubunda prevalans %43,5’e kadar yükseldiği saptanmıştır [30]. Dünya genelinde metabolik sendrom prevalansı, çalışmaya alınan hasta özelliklerinin ve uygulanan kriterlerin farklılık gösterebilmesiyle beraber, %7,9-44,8 arasında değişmektedir [1, 31-33]. Yine bu çalışmalarda, metabolik sendrom prevalansının yaşla arttığı, 60 ve üstü yaş grubunda %67’lere kadar yükseldiği gösterilmiştir [31]. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yüksek kalorili besin maddelerinin artan bir şekilde tüketilmesi, yaşam tarzı değişikliği ile fiziksel aktiviteye ayrılan zamanının azalması ve beklenen yaşam süresinin uzaması ile dünya genelinde yaşlı popülasyonun artması metabolik sendrom sıklığını arttırmaktadır. Ayrıca, Güneydoğu Asya halkları, Afrika asıllı Amerikalılar, Meksikalılar ve yerli Amerikalılar gibi bazı etnik gruplarda bu prevalansın daha da yüksek saptanması, bu prevalans yüksekliğinde genetik bazı faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir [34-36].

Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu TEKHARF çalışmasında yeni NCEP ATP III kılavuzunun önerdiği kriterler ile Türkiye’de metabolik sendromun, 30 yaş ve üstü nüfusun %37’sinde, yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye’deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu; bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğu da belirtilmiştir [3]. Ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı METSAR çalışmasının sonuçlarına göre %33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür [37]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği hipertansiyon grubunun 2006’da yaptığı ve daha yaşlı bireyleri de dahil ettiği metabolik sendrom prevalansı çalışmasında, Türkiye genelinde metabolik sendrom prevalansı %34,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da, diğer prevalans çalışma sonuçları ile paralel şekilde, metabolik sendrom prevalansının yaşla arttığı ve 60-69 yaş grubunda %48,3’le zirve yaptığı gösterilmiştir [38].

Metabolik sendrom belirgin bir şekilde koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Eğer tip 2 diyabet gelişmişse bu risk çok daha yüksek oranlarda artmaktadır. *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)'de, 50 ve üstü yaş grubundaki bireylerde yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı prevalansı, en yüksek olarak tip 2 diyabeti ve metabolik sendromu olan grupta %19.2 ile gözlenmiştir [30]. Bu grubu tip 2 diyabeti olmayan ancak metabolik sendromu bulunan grup %13.9 ile izlemektedir. *The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) çalışmasında ortalama 9 yıllık takip sonucunda, tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu Avrupalı bireylerde, metabolik sendromu olmayan bireylere göre KVH'ye bağlı ölüm riskinin ortalama 2,5 kat arttığı gösterilmiştir [39]. Yine benzer şekilde, *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) çalışmasında, çalışmaya alınan popülasyon ortalama 11 yıl izlenmiş ve metabolik sendroma sahip bireylerde koroner arter hastalığı ortalama 2,5 kat, serebrovasküler olay ortalama 2 kat daha fazla gözlenmiştir [40].

### **2.1.3. Metabolik Sendrom Patogenezi**

Metabolik sendromun, çevresel ve genetik bir çok faktörün karmaşık ilişkisinin sonucu olarak geliştiği düşünülse de, en son verilerin de ışığında obezite ve insülin direncinin birbirleriyle bağlantılı olarak sendrom gelişim sürecinin merkezinde yer aldıkları ve sendroma eşlik eden kronik inflamatuvar ve protrombotik süreçlerin gelişiminde de anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir.

#### **2.1.3.1. Obezite**

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 diyabet ve KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. Yağ dokusu, subkutan ve visseral olmak üzere iki farklı kompartmandan oluşur ve heterojen bir yapıya sahiptir. Yağ dokusunun sadece enerji kaynağı değil aynı zamanda aktif bir endokrin organ olduğu pek çok sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir [41]. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan, başlıcaları CRP, TNF $\alpha$ , IL-6, leptin, adiponektin, rezistin, visfatin ve

anjiotensinojen olan 50'den fazla molekülün insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde aktif rol aldıkları düşünülmektedir [42]. Bu gelişimde hiperinsülinemi, hiperkortizolemi, renal değişiklikler, damar yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, sempatik sistem ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAS) aktivite artışları ve natriüretik peptid aktivitesinin cevapsızlığı da etkilidir. Yağ dokusunun endokrin fonksiyonu ve lipid depolama, tamponlama kapasitesi hem yağ dokusunun lokalizasyonuna hem de adiposit hücre morfolojisine bağlıdır. Özellikle visseral yağ dokusunun ana bileşenleri olan omental ve mezenterik adipositler, subkutan adipositlerden endokrinolojik olarak daha aktiftirler [43]. Karın içi yağ kütlesi bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile saptanır. Erkek ve kadınlarda 130 cm<sup>2</sup>'yi aşan visseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk yarattığı saptanmıştır [44]. Bu nedenle visseral adipozite ile insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve koroner mortalite arasında güçlü bir bağ saptanmıştır.

Adiposit stresi hipotezine göre, aşırı beslenmeye ikincil olarak özellikle visseral adipositlerde trigliserid birikimi kritik seviyenin üzerine çıkarak adipositler 'şişmanlamakta' ve artmış substrat yükü adiposit endoplazmik retikulumunun sentez kapasitesini aşmaktadır. İlerleyen süreçte, endoplazmik retikulum parçalanmakta ve hatalı katlanmış/katlanmamış proteinler açığa çıkmaktadır. Hatalı protein yükünü kompanse etmek için şaperon transkripsiyonu aktive olmakta, sonuç olarak da c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonu yoluyla TNF $\alpha$ , IL-6 ve Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) üretimi artarak inflamatuvar süreç başlamaktadır [45]. Dolaşıma salınan bu sitokinler, makrofajlar için kemoatraktan özellik göstererek adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunu gerçekleştirmekte ve adipoz doku inflamasyonu daha da artarak, kısır döngü gelişmektedir.

### **2.1.3.2. Adipositokinlerin İnsülin Direnci ve Ateroskleroz Gelişimindeki Rolü**

#### **2.1.3.2.1 C Reaktif Protein**

Büyük oranda karaciğerden sentezlenen ve sekresyonu başlıca IL-6 olmak üzere, IL-1 ve TNF $\alpha$  tarafından düzenlenen akut faz reaktanıdır. Plazma düzeyleri,

visseral adipoz doku hacmi ile pozitif korelasyon göstermektedir [46] ve KVH gelişiminin bağımsız kuvvetli bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir [47]. Obezite ve CRP düzeyi arasında kuvvetli ilişki olması, adipoz dokuda CRP sentezi olabileceği sorusunu akla getirmiş ve yapılan çalışmalarda insanlarda olgun adipositlerin CRP sentezlediği gösterilmiştir [48]. İnsan adipoz dokusu hacim olarak, karaciğer dokusundan büyük olmasına rağmen, CRP mRNA ekspresyonunun karaciğer dokusuna göre daha az olması nedeniyle, CRP'nin primer olarak hangi dokudan salgılandığı kesin olarak anlaşılamamıştır. C Reaktif Proteinin vasküler endotelial fonksiyonları direkt olarak etkileyerek, ateroskleroz gelişimine neden olduğuna yönelik sağlam kanıtlar mevcuttur. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intrasellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), MCP-1, Anjiyotensin Tip 1 reseptörü (AT<sub>1</sub>-R) ve selektinlerin ekspresyonunu artırırken [49], endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini down regüle ederek, nitrik oksit (NO) üretimini baskılar [50]. Protrombotik akut faz proteini olan plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) ekspresyon ve aktivitesinin CRP tarafından artırılarak, hem insülin direncinin, hem de trombus oluşumu yoluyla ateroskleroz gelişiminin başladığı bilinmektedir [51] (Şekil 2.1).

#### **2.1.3.2.2. Tümör Nekroz Faktör $\alpha$**

Visseral yağ dokusu miktarına paralel olarak artıp, insülin direncine neden olan sitokinlerden biridir. İnsülin direncine, insülin reseptörü sayısını azaltarak, insülin sinyalizasyonunu bozarak, adipoz dokuda adiponektin ekspresyonunu azaltarak ve lipolizi uyarıp plazma serbest yağ asidi (SYA) miktarını artırarak neden olur [52]. İnsülin direnci dışında TNF $\alpha$ , nükleer faktör  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) aktivasyonu yoluyla vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, ve E selektin ekspresyonunu artırarak, NO üretimini azaltıp endotel bağımlı vazodilatasyonu engelleyerek ve protein kinaz Akt defosforilasyonu ile vasküler endotelial hücre apoptozisine neden olarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur [53] (Şekil 2.1).

#### **2.1.3.2.3. İnterlökin-6**

İnterlökin-6'nın bir çok immün hücre (fibroblast, lökositler, endokrin hücreler, miyositler, endotel hücreler) tarafından inflamatuvar durumlarda üretilmesi dışında, adipoz dokudan da yüksek oranda sentezlendiği gösterilmiştir. Dolaşımdaki

IL-6 düzeyinin %30'unun adipoz doku kaynaklı olduğu gösterilmiştir [54]. Visseral adipoz doku, subkutan adipoz dokuya oranla 2-3 kat daha fazla IL-6 üretir. Plazma düzeyleri adipoz doku hacmi ile doğru orantılıdır. C Reaktif Protein sentezinin transkripsiyonel kontrolü başlıca IL-6 tarafından yapılmaktadır. Visseral adipoz dokudan salgılanan IL-6, portal yolla karaciğere ulaşarak CRP sentezini artırır ve indirekt olarak vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, PAI-1 ekspresyonunu sağlar. İnterlökin-6'nın adipoz dokuda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini azaltarak, hipertrigliseridemiye neden olduğu ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [55] (Şekil 2.1).

#### **2.1.3.2.4. Leptin**

Leptin matür adipositler başta olmak üzere, mide fundus epitelyumu, barsak, plasenta, iskelet kası, meme epitelyumu ve beyin gibi bir çok doku tarafından salgılanan ve hipotalamus ve periferdeki reseptörlerine bağlanarak işlev gören bir hormondur. Leptinin vücutta iştah ve gıda alımının, vücut yağ dağılımının, termogenezin ve immün fonksiyonların düzenlenmesi gibi metabolik işlevleri bulunmaktadır. Leptin salınımı insülin, glukokortikoidler, TNF- $\alpha$ , östrojenler tarafından artırılırken,  $\beta$ -3 adrenerjik aktivite, androjenler, büyüme hormonu ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) agonistleri tarafından azaltılır. Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyeleri artar, bu artış kadınlarda daha belirgindir. Plazma leptin seviyelerinin, ayrıca geleneksel risk faktörleri, beden kütle indeksi ve CRP seviyelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayların gelişme riskini artırdığı yönünde bulgular mevcuttur [56]. Adipositlerde leptin sentezi parakrin etkiyle IL-6 tarafından artırılırken, TNF $\alpha$  tarafından azaltılır. Leptinin eNOS aktivitesini azaltarak NO üretimini baskılaması ve MCP-1 sentezini arttırmasının yanında, bağımsız bir mekanizmayla arteriyel trombus ve platelet agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [57] (Şekil 2.1).

#### **2.1.3.2.5. Rezistin**

Adipoz dokudan salgılanarak karaciğer ve kas dokusunda insülin direncine neden olur. Rezistin vasküler endotelial hücrelerde ET-1 mRNA ekspresyonunu indükleyerek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır [58]. Rezistin VCAM-1 ve MCP-1 ekspresyonlarını da artırdığı gösterilmiştir (Şekil 2.1). Rezistin ayrıca, CD

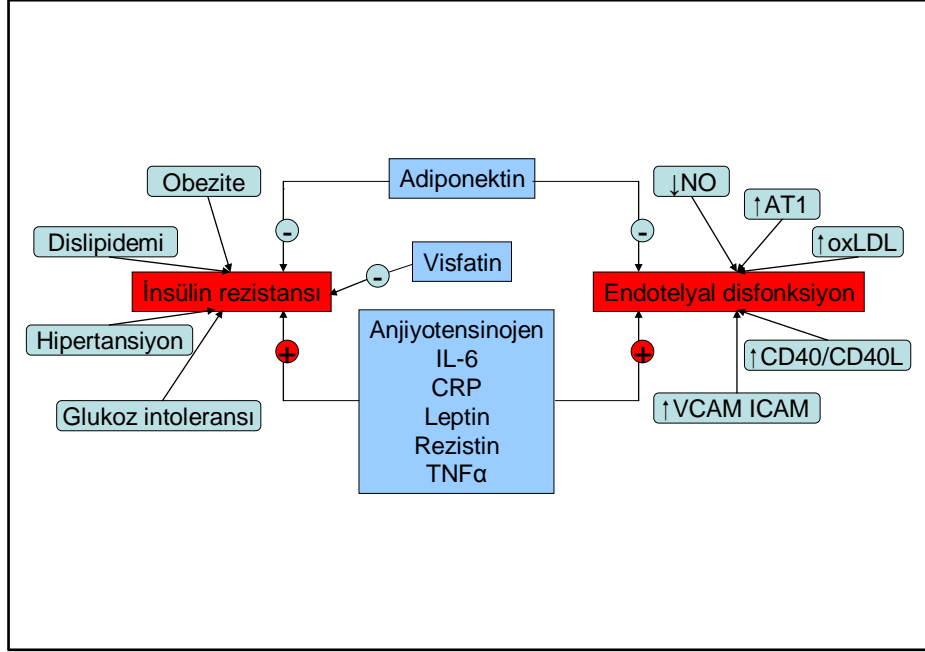
40 ligand aracılı endotel hücre aktivasyonunu engelleyen TRAF-3'ün potent inhibitör olduğu saptanmıştır [58].

#### **2.1.3.2.6. Visfatin**

Daha önceleri, erken B-lenfositler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan visfatinin, yakın dönemde aynı zamanda bir adipositokin olarak yağ dokusu kompartmanlarında ve izole adipositte eksprese edilip salındığı saptanmıştır [59]. Visfatin'in insüline benzer şekilde, insülin reseptörü eksprese eden insan osteoblastları üzerinde insülin reseptör substrat (IRS)-1 ve IRS-2 fosforilasyonlarını indüklediği, ayrıca glukoz alımı proliferasyonu ve tip-1 kollajen üretimini insülin reseptörü aracılıklı aşağı yolak ile aktive ettiği gösterilmiştir [60]. Bu özelliği ile insülinomimetik etki gösteren bilinen yegane adipositokindir (Şekil 2.1). İnsülinomimetik etkisi nedeniyle, visfatinin de adiponektin gibi ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşünülmektedir.

#### **2.1.3.2.7. Anjiyotensinojen**

Anjiyotensinojen, majör aterojenik vazokonstriktör peptid olan anjiyotensin II'nin prekürsörüdür. Anjiyotensin II, NFκB aktivasyonu ile ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu direkt olarak arttırmaktadır (Şekil 2.1). Nitrik oksit oluşumunu bozarak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olmakta ve vasküler endotel disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır. Anjiyotensinojenin dolaşıma aşırı geçişi, lokal RAS sistemini aktive ederek hipertansiyona neden olmakta, bu da vasküler sistemdeki basınç yükünü arttırarak endotel disfonksiyonunu daha da arttırmaktadır. Anjiyotensinin aynı zamanda otokrin ve parakrin etkiyle adiposit hipertrofisi ve yeni adipoz hücre oluşumuna neden olduğu, böylelikle adipoz doku hacmini arttırarak insülin direnci ve inflamasyon kısır döngüsünü bağımsız olarak başlattığı gösterilmiştir [61].



**Şekil 2.1** Adipositokinlerin insülin direnci ve endotel fonksiyonları üzerine etkileri

### 2.1.3.3. İnsülin Direnci ve Hiperglisemi

Metabolik sendromun anahtar metabolik bozukluklarından birisi de insülin direncidir. İnsülin direncinin obezite ve tip 2 diyabet arasındaki çok yakın ilişkide anahtar rol oynadığı açıktır. Obezite ile ilişkili insülin direncinin açıklanması için bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Adipoz doku metabolizmasında başta LPL olmak üzere, yağ kompartmanları arası farklılıklar bulunmaktadır. Subkutan adipozitede düşük olan LPL aktivitesi, visseral adipozitede yüksektir. Obeziteye paralel visseral adipoz doku hacim artışı sonucu trigliseridden zengin lipoproteinler hızla metabolize edilerek serbest yağ asitleri ortaya çıkmakta ve vena porta yoluyla karaciğere gelen fazla miktardaki serbest yağ asitleri insülin direnci gelişimini kolaylaştırmaktadır. İnsülin direncinin plazma SYA düzeyi artışı ile birlikte geliştiği fikrini ilk olarak 1963’de Randle ortaya atmıştır.

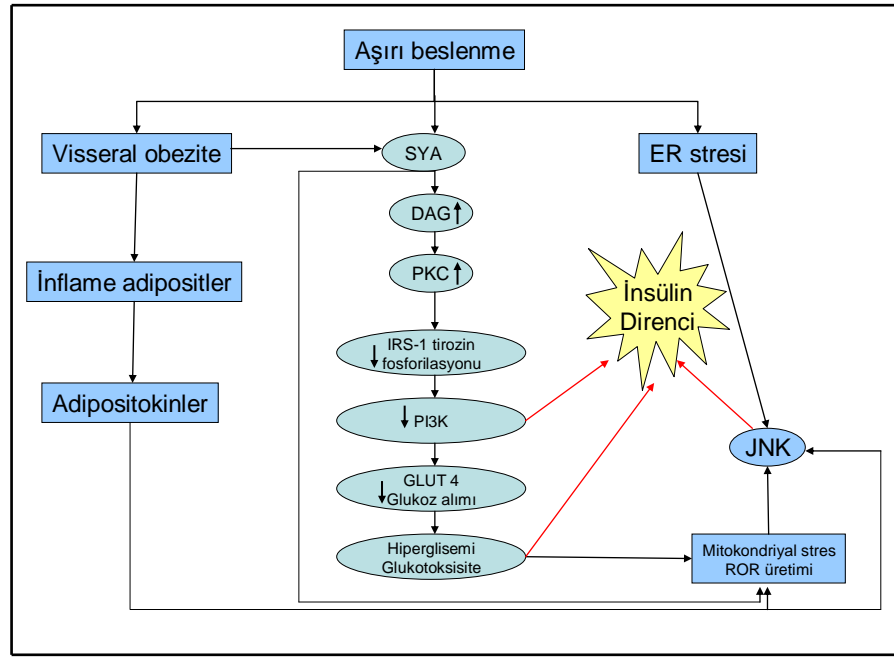
Shulman 2004 yılında, SYA artışına sekonder gelişen insülin direncinde hücre içi glukoz transportunun en önemli ve hız kısıtlayıcı basamak olduğunu göstermiştir [62]. Normal insülin sinyal yolağında, insülin reseptör aktivasyonu sonucu IRS-1/2, tirozin rezidüsünden fosforile olarak fosfatidil inozitol 3-kinaz’ı (PI3K) aktive etmekte ve sonuç olarak glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) hücre

membranına taşınmaktadır. Shulman'ın kabul gören hipotezine göre aşırı SYA maruziyeti sonucu hücre içinde fazla miktarda üretilen diaçilgliserol gibi yağ asiti metabolitleri, serin/treonin yolağını aktive ederek IRS-1/2'yi serin 307 ve serin 612 rezidülerinden fosforile etmekte ve beklenen PI3K aktivasyonu gerçekleşmemektedir. Sonuç olarak karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi insülin duyarlı dokularda GLUT-4 ekspresyonu azalmakta ve insülin direnci oluşmaktadır (Şekil 2.2). İnsülin direnci gelişimi sonrasında hepatik glukoz çıkışı artmakta ve kronik hiperglisemi pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonuna neden olarak insülin direncini ağırlaştırmaktadır. İnsülinin feedback etkisinin azalması nedeniyle hormona duyarlı lipaz aktivitesinde artma ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olmakta ve dolaşıma daha çok serbest yağ asiti katılarak insülin direncinin kısır döngüye girmesine neden olmaktadır.

Enerji üretimi için fazla miktarda substrat olmasına rağmen enerji ihtiyacının göreceli olarak azalarak, ATP üretim veriminin düştüğü insülin direnci gibi durumlarda, mitokondriyal oksidatif sistem enzim yoğunluğunda azalma olması nedeniyle, ATP üretimi sonrası kalan eşlenmemiş elektronlar oksijen molekülü ile birleşerek reaktif oksijen radikali (ROR) üretimini arttırırlar. Reaktif oksijen radikalleri mitokondriler üzerinde enerji sensörleri olarak görev yapıp hücre içi enerji açığına işaret ederler. Aşırı ROR üretimi, daha fazla SYA ve glukoz molekülünün hatalı oksidasyona uğramasına ve ROR üretimini daha da arttırmasına neden olur [63]. Sonuç olarak hücre mitokondri içeriğinin ve oksidatif fosforilasyonun yoğun olduğu iskelet kası gibi dokularda insülin direnci gelişimine ikincil artan ROR üretimi, inflame adipositlerden salınan adipositokinlerle aynı yolağı kullanarak, JNK aktivasyonu yoluyla insülin direncini daha da ağırlaştırmaktadır.

İnsülin direncinin mitokondriyal oksidatif sistem enzim yoğunluğunu azaltmasının yanında, hücre içi mitokondri sayısını azalttığı ve mitokondri morfolojisinde anormalliklere de neden olduğu gösterilmiştir [64]. İnsülin direnci sürecinde ayrıca, insülinin vazodilatör etkisinin bozularak, vasküler kompartmandan hedef hücrelere insülin diffüzyonunun sınırlanması sonucu iskelet kaslarındaki insülin duyarlılığının daha da azaldığı düşünülmektedir.





**Şekil 2.2** Obezite ve insülin direnci

SYA: Serbest yağ asidi, DAG: Diaçilgliserol, PKC: Fosfokinaz C, IRS: İnsülin reseptör substrat, PI3K: Fosfatidil inozitol 3-kinaz, GLUT 4: Glukoz taşıyıcısı 4, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, ROS:Reaktif oksijen radikali, ER:Endoplazmik retikulum

#### 2.1.3.4. Dislipidemi

İnsülin direnci durumunda lipoprotein seviyelerinin olumsuz yönde etkilenmesi bazı metabolik değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. İnsülinin yağ hücrelerinde iki önemli etkisi vardır. Birincisi yağ asitlerinin alımı, esterifikasyonunu ve depolanmasını uyarmasıdır. İnsülin LPL ekspresyonunda ve sekresyonunda kritik rol oynar. İnsülin LPL'yi uyarırken, hormon sensitif lipazı inhibe eder. Yağ asitleri yağ hücresine kolaylaştırılmış transport ve diffüzyon ile girer. İnsülinin ikinci etkisi, glukozun yağ hücresine girişini uyarmaktır. Bu yolla diaçilgliserol sentezi artar ve trigliserid sentezi uyarılır. İnsülin yokluğunda adipozite girmeyen SYA adipoz dokulardan başlıca karaciğer olmak üzere non-adipoz dokulara yönelir. Artmış SYA akışı sonucunda yağ asitlerinin esterifiye olmaları sonucu TG sentezi artar. Bunun sonucunda karaciğerden artmış miktarda VLDL serbestleşir. Bu VLDL iki farklı metabolik olayda kullanılır. Bu metabolik olaylar HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine ve küçük yoğun *low density lipoprotein* (LDL) partiküllerinin oluşmasına neden olur. Her iki metabolik yolda da önemli rol oynayan molekül kolesterol ester transfer proteindir. Kolesterol ester transfer protein ile HDL içindeki kolesterol

esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de HDL içine taşınır. Yapısındaki TG miktarı artan HDL, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır ve ayrılan apo-A1 renal yolla atılır. Böylece HDL partiküllerinin katabolizması artar ve HDL kolesterol seviyeleri düşer. Spesifik olarak azalan HDL molekülü, HDL-2'dir.

Kolesterol ester transfer proteinin rol aldığı ikinci metabolik yol LDL ile ilgilidir. İnsülin direnci durumunda LDL kolesterol seviyeleri genellikle artmaz ancak yapısında değişiklik olur. Kolesterol ester transfer proteini ile LDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de LDL içine taşınır. Lipoprotein a ya da hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük yoğun LDL partikülleri oluşur. Küçük yoğun LDL partikülleri, boyutlarının daha küçük olması, yapısındaki apoB48 miktarının artması nedeniyle damar duvarındaki makrofajlar tarafından daha kolay fagosite edilmesi, daha kolay okside olabilmeleri nedeniyle daha aterojeniktir. Sonuç olarak metabolik sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci nedeniyle gelişen dislipidemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL, ve küçük-yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile aterojenik lipoprotein profili olarak tanımlanır.

### **2.1.3.5. Hipertansiyon**

Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte görülür. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir [65]. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olur ve sürecinde, insülinin vazodilatör etkisinin ortaya çıktığı PI3K yolağının etkisiz hale geldiği için mevcut kan basıncı yükselmesini kompanze edemez. Serbest yağ asitlerinin de bağımsız bir mekanizmayla vazokonstriksiyona neden oldukları bildirilmiştir [66]. Metabolik sendrom sürecinde artmış sempatik aktivite; inflame adipositlerden salınan anjiyotensinojen nedeniyle artmış RAS aktivasyonu da bir diğer hipertansiyon gelişim mekanizmasıdır.

#### 2.1.4. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinin bireye özgü planlanması ve 10 yıllık KVH gelişim riskine göre tedavi planının yapılması önerilmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riski 10 yıllık dönemde  $< \% 10$  olan hastalarda kilo verilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, diyet alışkanlığının değiştirilmesi ve sigara kullanımının kesilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ana unsurları olmalıdır. Kilo verilmesinin ve düzenli egzersizin, metabolik sendromun tüm komponentlerinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Enerji alımının günlük 500-1000 kalori azaltılarak ilk dönemlerde haftada ortalama 0,5-1 kg olacak şekilde kilo kaybı ve her gün 30 dakikadan az olmayacak şekilde orta yoğunlukta fiziksel egzersiz programlarının uygulanması tavsiye edilmektedir. Hedef ilk 6-12 ay içinde vücut ağırlığının  $\%7 - 10$ 'u olacak şekilde kilo verilmesi ve ilerleyen dönemde düzenli fiziksel egzersiz ve diyet programına devam edilerek ideal vücut ağırlığına ulaşılması olmalıdır [67]. Yağlardan elde edilen enerjinin günlük alınan enerjinin  $\%25-35$ 'ini geçmemesi, günlük kolesterol alımının 200 mg/dl'nin altında tutulması, doymuş yağlardan alınan enerjinin günlük alınan enerjinin  $\%7$ 'sinden az olması, meyva, sebze, tahıl porsiyonlarının günlük sayı ve miktarlarının artırılması tavsiye edilen diyet değişiklikleridir [68].

Bilinen KVH'si veya tip 2 diyabeti olan, 10 yıllık dönemde KVH gelişme riski  $> \% 20$  olan yüksek riskli hasta grubunda veya düşük-orta KVH gelişim riskine sahip olup da yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen değerlere ulaşamamış hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metabolik sendrom komponentlerine yönelik ilaç tedavileri planlanması önerilmektedir. Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler, Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Statinlerin yüksek KVH riskine sahip metabolik sendromlu bireylerde majör KVH ile ilgili olayları azalttığı gösterilmiştir [69]. Fibratlar ise trigliserid zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar PPAR $\alpha$  'yı aktive ederek, apoA genlerinin up-regülasyonu ile, apoC III, PAI-1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL kolesterolü yükseltir, trigliseridleri düşürürler. Fibratların da metabolik sendromlu hastalarda

aterojenik dislipidemiye azaltarak KVH riskini azalttığı gösterilmiştir [70]. Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla beraber kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin dūřürülmesinde başarılı olur ancak bu iki ilaç grubunun beraber kullanımının miyopati riskini arttırabildiği bilinmektedir.

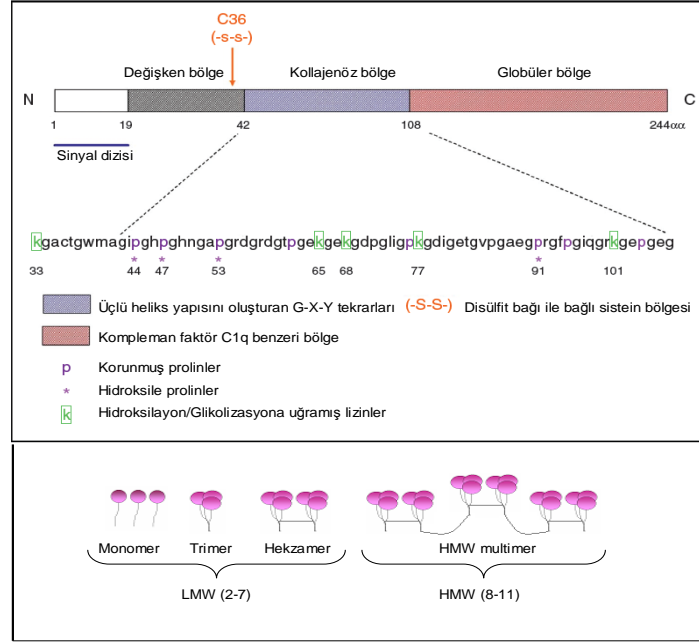
Hipertansiyon tedavisinin major KVH riskini azalttığı bilinmektedir. Özellikle tip 2 diyabeti bulunan metabolik sendromlu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) tedavisi ile kan basıncının dūřürülmesinin major KVH riskini azaltmada daha etkili olduğu bilirse de [71], metabolik sendromu olan diğer hasta gruplarında hangi antihipertansif ilaç grubunun kullanılmasının gerekliliği tartışmalı bir konudur.

Yařam tarzı değişikliğinin, BAG ve BGT'nin tip 2 diyabete dönüşümünü engelleyen en önemli faktör olduğu bilinmektedir. Bunun yanında metformin ve tiazolidinedionların (TZD), BAG'si ve BGT'si olanlarda tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı bilirse de; bu ilaçların metabolik sendromlu bireylerde KVH riskini dūřürdüđu konusunda kanıt yoktur. Bu nedenle bu grup ilaçların sadece tip 2 diyabet gelişimini engellemek amacıyla rutin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Tip 2 diyabeti olan ve metabolik sendromun diğer komponentlerine sahip bir hastanın KVH riskini azaltmak için, dislipidemi ve hipertansiyonu tedavi edilmeli ve HbA1c'yi %7'nin altında tutularak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini engelleme yoluna gidilmelidir. Metabolik sendromda tromboza olan eğilimi azaltabilmek için –primer profilaksi açısından etkinliği net olarak ortaya konulmasa da- yüksek risk grubundaki bireylerin düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir [72].

## 2.2. Adiponektin

### 2.2.1. Adiponektin Moleküler Yapısı

Adiponektin ilk kez yaklaşık on yıl önce 4 ayrı grup tarafından bağımsız olarak ve farklı yöntemler kullanılarak tanımlanmıştır [73-76]. Kromozom 3q27 bölgesinde *AMP1* (AdipoQ) geni tarafından kodlanır [77, 78]. Adiponektin 244 aminoasitten oluşan kompleman faktör C1q ailesine ait, 28 kDa bir proteindir (Şekil 2.3). Globüler baş ve fibröz kuyruk kısımlarını içerir. Amino terminalinde sinyal peptidi ve devamında kısa helikal olmayan, diğer proteinler ile homoloji göstermeyen “değişken bölge” içerir. Orta kısmında 22 G-X-Y veya G-X-X kollajen tekrarları içeren kollajene benzeyen bölgeden, karboksi terminalinde ise C1q alt üniteleri, kollajen VIII ve X ile oldukça yüksek oranda homoloji gösteren globüler baş kısmından oluşur [75, 76]. Bütün haline “*full-length* adiponektin” denilirken, serumda proteazlarca kesilerek oluşturulan sadece globüler kısmının varlığında “*globuler* adiponektin” olarak isimlendirilir. Ancak adiponektin plazmada tama yakın oranda *full-length* yapıda bulunur. Oldukça küçük miktarda *globuler* yapının plazmada saptandığı rapor edilmiştir [79, 80]. Çeşitli biyokimyasal analizler sonucunda adiponektinin esas olarak homotrimerlerden oluştuğu, bu homotrimerlerin de daha sonra multimerik komplekslere dönüştüğü saptanmıştır. Serumda trimer ve heksamer yapıda düşük moleküler ağırlıklı, oligomer yapıda orta moleküler ağırlıklı ve multimerlerden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) olarak bulunur [74-76] (Şekil 2.3). Adiponektin, üretimi sonrasında *post* translasyonel modifikasyona uğramaktadır. Değişken bölgede bulunan 36. sistein rezidüsünün, disülfid bağ oluşturarak oligomerik komplekslerin oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir [81]. Ayrıca değişken ve kollajenöz bölgelerdeki prolin ile lizin rezidülerinin hidroksilasyonu ve glikolizasyonunun HMW oligomerik komplekslerinin formasyonunun regülasyonunda kritik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur [82]. Bakteriyel sistemde ekprese edildiğinde ise disülfid bağı dışında *post* translasyonel modifikasyon olmadığı için HMW yapıda oldukça düşük seviyede bulunur veya tespit edilemez [43]. Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin düşük moleküler ağırlıklı formlara göre daha aktif form olduğu gösterilmiştir [83].



Şekil 2.3 Adiponektin molekülünün yapısı ve formları

### 2.2.2. Adiponektin Lokalizasyonu, Sekresyonu ve Metabolizması

İlk veriler adiponektinin ekspresyonu ve sekresyonunun yağ dokusu ile sınırlı olduğu yönünde olsa da [74, 76], yeni çalışmalarla elde edilen veriler adiponektinin yağ dokusundan başka kemik dokuda [84], fetal dokuda [85] ve kardiyomiyositlerde de [86] üretildiğini göstermiştir.

Diğer adipositokinlerle karşılaştırıldığında ekspresyonu hemen hemen adiposit ile sınırlı olan adipositokin adiponektindir. Adiponektinin erişkinde plazma seviyesi genellikle 3 ile 30µg/ml arasında değişmektedir [87]. Hüresel adiponektinin lokalizasyonu Golgi apareyi veya 'trans-Golgi network' dür [87, 88]. Endozomal sistem ile hücre yüzeyine taşındığı düşünülmektedir [87]. Adiponektinin yağ dokusu kompartmanlarından (subkutan ve visseral) birbirine benzer oranda salgılandığı saptansa da [89], adiponektin sekresyonu kompartman spesifik bazı özellikler gösterir. Örneğin, izole edilen visseral yağ hücresinden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonu vücut kütle indeksi (VKİ) ile güçlü negatif korelasyon gösterirken, subkutan yağ hücresinde bu gözlenmemiştir [90]. Sağlıklı bireylerde ve hayvanlarda dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Diğer adipositokinlerden farklı olarak yağ dokusu kütlesi ile ters orantılı olarak obezlerde dolaşımdaki miktarı azalmaktadır

[91, 92]. Akut dönemde adiponektin sekresyonunu düzenleyici bir mekanizmanın olmadığı düşünülse de uzamış açlığı takiben gıda alımı sonrası 4-6. saatlerde nükleer reseptör C/EBP ve nükleer faktör Y ile adiponektin ekspresyonunun düzenlendiği gözlemlenmiştir [93]. Adiponektin sekresyonunun fizyolojik olarak diüurnal değişkenlik gösterdiği ve gece %30 oranında azaldığı gösterilse de [94], obez ve tip 2 diyabetli bireylerde bu değişkenliğin kaybolduğu saptanmıştır [95]. Ayrıca erkeklerde bayanlara göre dolaşımında daha düşük miktarda bulunduğu, kilo kaybı ve uzun dönem düşük kalorili diyet ile beslenme ile serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir [91, 95]. Cinsiyetler arasındaki adiponektin seviyelerindeki fark aynı zamanda oligomerik kompleksler arasında da gözlenmiştir. Erkeklerde bayanlara oranla HMWA'nın daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [96]. Tiyazolidinedionların adiponektin düzeylerini, vücut yağ kütlesi ve diğer adipositokinlerin düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan, bağımsız olarak arttırdıkları gösterilmiştir [97]. Adiponektin geninin promoter bölgesinde PPAR $\gamma$  yanıt elemanı bulunmakta olup, TZD'ler PPAR $\gamma$ /RXR dimer düzeyini arttırarak promoter aktivitesini başlatmakta ve adiponektin sekresyonunu uyarmaktadır [98]. Buna ek olarak TZD'lerin adiponektin multimer fraksiyon oranlarında selektif değişikliğe neden olduğu ve HMWA düzeylerini total adiponektin düzeylerinde değişiklik yapmadan arttırdığı saptanmıştır [99]. Diğer ilaç gruplarından, ADEİ'lerin [100] ve ARB'lerin de [101] adiponektin düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Adiponektin molekülünün vücutta nasıl metabolize edildiği ve klirensine uğradığı net olarak anlaşılamamıştır. Fare çalışmaları, molekülün plazmada indirgenip, proteolize uğrayarak aktif hale geçtiğini ve sonrasında ligand aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Plazmadaki proteolitik enzimler tarafından degradasyonunun, molekülün metabolizasyonundaki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir [99, 102]. Hem tip 2 diyabetik, hem de sağlıklı bireylerin idrarlarında adiponektin molekülüne rastlanması, makroalbuminürik diyabetik nefropatili bireylerde plazma adiponektin düzeyinin göreceli olarak düşük olması nedeniyle adiponektinin klirensinde böbreklerin önemli rol üstlendiğini düşündürmektedir [103].

### 2.2.3. Adiponektin Reseptörleri

Adiponektinin iki reseptörü 2003 yılında tanımlanmıştır [104]. AdipoR1, globuler adiponektin için reseptördür ve iskelet kasında yaygın olarak eksprese edilir. AdipoR2 ise *full length* adiponektin için reseptördür ve karaciğerde yoğun olarak eksprese edilir. Bu reseptörler integral membran proteinleridir. Diğer G protein bağımlı reseptörlerin aksine N terminali internal, C terminali eksternaldir. Bu reseptörler adiponektin ile bağlanma sonrası, adenozin monofosforilaz, asetil CoA karboksilaz ve PPAR $\alpha$  aktivitesinin artması ile yağ asidi oksidasyonu ve glukoz alımının adiponektin tarafından sağlanmasına aracılık ederler [80]. Her iki reseptörün fonksiyonları ve doku ekspresyonları farklılık göstermektedir. Örneğin, kas dokusunda AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri benzer oranlarda eksprese edilmektedir ve her iki reseptör de PPAR $\alpha$  aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonuna neden olurken, hücre içi glukoz alımı sadece AdipoR1 aktivasyonu ile olmaktadır. Diğer yandan, karaciğer dokusunda AdipoR2 reseptörü baskın olarak eksprese edilmekte ve glukoneogenezin baskılanması ve yağ asidi oksidasyonu bu reseptör aktivasyonu ile meydana gelmektedir [104].

Spesifik reseptörleri dışında adiponektini bağlayan bir diğer protein de T-cadherin'dir. T-cadherin'in heksamerik ve HMWA için reseptör özelliği sergilediği ancak trimerik veya *globuler* adiponektin için bunu yapamadığı gösterilmiştir [105]. Bu reseptör glikozilfosfatidil kaplı ekstrasellüler proteindir. Kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve kas doku dahil olmak üzere yaygın bir dağılım gösterir. T-cadherin'in hücre-hücre adezyonunda sinyal iletiminde rol aldığı bilinmektedir. Ancak bu reseptör adiponektinin ana hedeflerinden karaciğer hücresinde yoğun olarak eksprese edilmez. Adiponektin bilinen birçok sitokinden çok daha fazla oranda dolaşımda bulunur. Bu nedenle de adiponektinin bazı fizyolojik rollerinin reseptörler aracılığı ile olmadığı düşünülmektedir [87].

### 2.2.4. Adiponektin ve İnsülin Direnci

Yapılan tüm genom analizi çalışmaları ile adiponektinin kodlandığı kromozom 3q27 bölgesinin metabolik sendrom ve tip 2 diyabete yatkınlık oluşturan lokus olduğu bulunmuştur [106, 107]. Bu bölgeye ait tek nükleotid polimorfizmleri ile hipoadiponektinemi, insülin direnci ve artmış tip 2 diyabet riski arasındaki ilişki



saptanmıştır [108]. Ayrıca adiponektin promotor polimorfizmleri ile serum adiponektin seviyeleri arasında ilişki kurulmuş olup bu durum bireylerin oral glukoz tolerans testi sonuçları ile korelasyon göstermiştir [109].

Bir çok hastalıkla adiponektin düzeyleri arasında ilişki kurulmuştur. İlk olarak, VKİ ile ters orantılı olacak şekilde obezitede azaldığı gösterilmiş [91], başka bir çalışmada ise vücut ağırlığında azalma ile düzeylerinin arttığı saptanmıştır [110]. Bu negatif korelasyon adiponektin ile visseral yağ dokusu kütlesi arasında daha belirgindir [4]. Visseral yağ akümüasyonu ile adiponektinde daha belirgin olan bu azalmanın tam olarak mekanizması bilinmemektedir. Ancak öne sürülen açıklama visseral yağ ile beraber adiponektin gen promoter bölgesinin potent bir inhibitörü olan TNF $\alpha$  ekspresyonunun artması olarak açıklanmaktadır [98]. Ancak visseral yağ akümüasyonu ile artan TNF $\alpha$  ekspresyonu ve düşük dereceli inflamasyonun başlatıcı nedeni de halen yanıt bekleyen sorular arasında yer almaktadır [43].

Yine önemli olarak hem insanlarda hem de hayvan modellerinde, adiponektin düzeyindeki azalma VKİ'den bağımsız olarak tip 2 diyabetli ve koroner arter hastalıklı bireylerde saptanmıştır ve insülin direncinin bir çok göstergesi ile negatif korelasyon göstermiştir [95]. Obezite ve diyabetin yoğun görüldüğü Pima yerlilerinde yapılan longitudinal bir çalışmada adiponektin seviyeleri yüksek olanlarda düşük olanlara göre daha az oranda tip 2 diyabet geliştiği saptanmıştır [111]. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, adiponektinin insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimindeki rolünde şüphe yoktur. Ancak insülin direnci ve hipoadiponektinemi arasındaki ilişkinin neden sonuç bağlamında ilişkisi tam olarak bilinmemektedir [80]. Plazma adiponektin düzeylerinin KVH [95], hipertansiyon [112] gibi insülin direnci ile ilişkili olabilecek hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir.

#### **2.2.5. Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektinin İnsülin Direncindeki Rolü**

Yapılan birçok çalışmada HMWA'nin daha aktif form olduğu [83, 113, 114] ve insülin direnci ve tip 2 diyabete karşı da koruyucu olduğu hipotezi desteklenmiştir. Ayrıca adiponektin geninde mutasyonun, multimerizasyonun bozulmasına neden olarak plazmada HMWA miktarında azalmaya neden olduğu, bunun da insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [114].

Tiyazolidinedion tedavisi esnasında hem diyabetik bireylerde hem de hayvan modellerinde HMWA'nin total adiponektine (TA) oranı ile insülin duyarlılığında düzelme arasında iyi bir korelasyon saptanmış, ancak sadece TA'de yükselmenin insülin duyarlılığındaki iyileşme ile çok iyi bir korelasyon gösteremediği bulunmuştur [99]. Tip 2 diyabeti, BGT'si ve normal glukoz toleransı olan bireyler üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, HMWA/TA oranının total adiponektine oranla, glukoz ve insülin seviyeleri ile daha anlamlı bir korelasyon gösterdiği izlenmiştir [115]. Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin için selektif ölçüm tekniği olan ELISA yöntemi kullanılarak HMWA/TA oranının yalnız plazma TA miktarına kıyasla insülin direnci ve metabolik sendromu tahmin etmede daha güçlü olduğu saptanmıştır [7]. Tip 2 diyabetiklerde HMWA/TA oranının, koroner arter hastalığı riskini belirlemede yalnız adiponektin ölçümüne kıyasla daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir [96].

Yakın dönemde yapılan kesitsel bir çalışmada, yaşları 30 ile 65 arasında değişen Japon erkeklerinde insülin direncini ve metabolik sendromu öngörmede yalnız HMWA ölçümü ile HMWA/TA oranının ölçümü karşılaştırılmış ve sadece HMWA ölçümünün, insülin direnci ve metabolik sendromu ön görmede en az HMWA/TA oranı kadar güce sahip olduğunu gösterilmiştir [116]. Başka bir kohort çalışmada TA ve multimerleri ile metabolik sendrom komponentlerinin ilişkisi incelenmiş ve total adiponektin, HMWA ve HMWA/TA oranı ile santral yağ dağılımı (hem bel-kalça oranı, hem de DEXA ile trunkal-alt ekstremite yağ kütlesi oranı ile ölçülmüş) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunsa da toplam vücut yağ kütlesi ve VKİ ile bir ilişki saptanamamıştır. Toplam yağ kütlesi kontrol edilerek yapılan analizde de bel çevresi ölçümü ile sırasıyla TA ve HMWA ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [115]. Bu veriler HMWA düzeylerinin insülin direnci ve ilişkili hastalıklar (metabolik sendrom, tip 2 diyabet, obezite vb. ) için daha sensitif bir belirteç olduğunu göstermektedir.

### 2.3. Arteryal Sertlik

Kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin, arterlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirerek hedef organ hasarına neden oldukları gösterilmiştir [117, 118]. Geleneksel KVH risk faktörlerine sahip olmayan bireylerde dahi anlamlı sayıda kardiyovasküler olay gözlenmesi üzerine, bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz gelişimini erken dönemde öngörebilecek çeşitli risk faktörlerinin belirlenmesine çalışılmış ve arteryal yapının bütünlüğünün – bu anlamda KVH gelişiminin- değerlendirilmesi açısından arteryal sertlik kavramı ortaya atılmıştır.

Arteryal sertlik aterosklerozun bir göstergesi olup, arteryal duvarın kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu meydana gelmektedir. Bu arterlerin histopatolojik incelemesinde kollajen miktarında artma ve elastin yapısında bozulmalar görülmektedir [119]. Artmış arteryal sertlik sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp aynı zamanda hedef organ hasarının ve artmış kardiyovasküler olayların da bir prediktörüdür [120].

Fizyolojik olarak kan basıncı sabit bileşen ve atım bileşenlerinden oluşmuştur. Sabit bileşen pratikte, kardiyak output ve sistemik direncin çarpımı olan ortalama arter basıncını gösterir ve bu değer, sistemik vasküler direncin en fazla olduğu arterioller ve kapiller yatak hakkında bilgi verir. Diğer yandan atım bileşeni, sol ventrikül ejeksiyonu, strok hacmi ve arteryal dolaşımın kompliyansı arasındaki ilişki ile belirlenir. Ventriküler sistol sonucu dolaşıma giren kan akımı tüm arter yatağı üzerinde bir basınç dalgası oluşturur. Elastik özelliği ile aorta, oluşan nabız dalgasının distal damarlara doğru iletilmesinde aracılık eder. Aorta ve diğer proksimal ana arterlerin nabız dalgalarını tamponlama kapasiteleri bu damarların kompliyans özelliklerine bağlıdır. Kompliyans, birim basınç değişikliği ile damar duvarının kesit alanında veya hacmindeki birim değişiklik olarak ifade edilmektedir. Elastik özellikleri ile santral arterler, tüm arteryal kompliyansı belirleyen en önemli öğelerdir. Arteryal ağaç dallandıkça ve distale doğru gidildikçe vasküler kompliyans özelliklerinde değişiklikler görülür ve sonuç olarak arteryal yatak üzerinde oluşan nabız dalgasının bir kısmı geri yansır. Santral aortada geri yansıyan nabız dalgası diyastolde kalbe ulaşarak, koroner arterlerin diyastolde dolumuna katkıda bulunur.

Öte yandan geri yansıma sonucu, ileri hareket eden nabız dalgasının amplitüdü azalır ve distal damarlarda yüksek basınç yükü nedeni ile oluşabilecek basınç hasarının önüne geçilmiş olunur. Santral aortanın sertleşmesi ile nabız dalgalarının hızı artar ve artmış arteryal sertlik özellikle büyük santral arterlerin tamponlama yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonu üzerinde negatif etkiler oluşturur. Arteryal sertlik artışı geri yansıyan dalga hızını arttırarak dalganın sistolde kalbe ulaşmasına neden olur ve sistolik basınç ve nabız basıncı artarken, diyastolik kan basıncı azalır. Artmış sistolik basınç sol ventrikül hipertrofisine ve kalbin oksijen ihtiyacında artmaya neden olurken, azalmış diyastolik basınç koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olmaktadır. Dolayısıyla arteryal sertliğin kalp üzerindeki en önemli hemodinamik bulgusu, oksijen ihtiyacında artma ve oksijen sunumunda azalmadır. Aort ve büyük dallarında artmış sertlik sonucu santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradient ortadan kalkmaktadır. Santral arterlerdeki artmış basıncın periferik arterlere yansıması sonucu organ ve dokulardaki mikrovasküler yapılar üzerinde olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır. Artmış nabız basıncının arteryal remodelinge, plak oluşumuna ve plağın progresyonuna, plak üzerindeki değişen hemodinamik etkenlere bağlı olarak plak rüptürüne neden olduğu gösterilmiştir [121].

Arteryal sertlik ölçümü için birçok yöntem geliştirilmiş olsa da, karotiko-femoral NDH, arteryal sertliği belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir [122]. Nabız dalga hızı, nabız dalgasının belirli bir mesafeyi aldığı süre ile tanımlanmakta olup, mesafenin zamana bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Karotiko-femoral NDH, oluşan nabız dalgasının cilt üzerinden karotis ve femoral arter traselerine yerleştirilen iki adet sensör arası mesafeyi kat ettiği zaman ölçülerek hesaplanır. Nabız dalga hızı ölçümü damar yapısına göre değişmektedir. Aorta ve aortanın ilk dallarının arteryal sertliğin patofizyolojik etkilerini en iyi yansıtmasını nedeniyle, bu noktalardan yapılan ölçümlerin, klinik olarak en değerli oldukları düşünülmektedir. Gerçekten de, değişik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda artmış NDH'nın, KVH ilişkili mortaliteyi arttırdığı ve kardiyovasküler olay gelişimini öngörebildiği gösterilmiştir [9, 123].

### **2.3.1. Arteryal Sertlik ve Metabolik Sendrom**

Metabolik sendromun arteryal sertlik gelişiminde bağımsız faktör olduğu gösterilmiş olup; metabolik sendromlu bireylerde arteryal yapıdaki değişikliklerin, sağlıklı bireylere göre çok daha erken başladığı saptanmıştır [124]. Metabolik sendromlu yaşlı bireylerde arteryal sertliğin yaştan bağımsız olarak arttığı; sendrom bileşenlerine yönelik tedaviler sonrası arteryal sertlik gelişim sürecinin tersine döndüğü izlenmiştir [125]. Sendrom bileşenlerinden santral obezite, hipertansiyon ve açlık kan glukozu arteryal sertlik gelişiminde daha belirleyicidir. Dislipideminin ise arteryal sertlik gelişimine etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir [126]. Metabolik sendrom gelişiminin altında yatan temel mekanizmalarından olan insülin direnci arteryal sertlikle ilişkilidir. İnsülin fizyolojik konsantrasyonlarda arterler üzerinde vazodilatör etki gösterirken, tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi kronik insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi durumlarında bu etki silikleşmektedir. Toplum tabanlı çalışmalarda insülin duyarlılığının indirekt göstergesi olan serum insülin konsantrasyonunun karotis arter sertliği ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir [127]. Benzer şekilde tip 2 diyabetik hastalarda öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile saptanan insülin direncinin, karotis ve femoral arter sertliği ile pozitif ilişkisi olduğu izlenmiş ve bu etkinin hipertansiyondan bağımsız olduğu saptanmıştır [128].

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma, Ankara Mamak bölgesinde “yaşlılarda sağlık taraması” adı altında yürütülen sağlık projesinin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Bölgede yaşayan tüm yaşlılar sağlık taraması için belediye tarafından, muhtarlar, yazılı ilanlar, anonslarla sağlık taramalarına davet edildi. Ocak 2008-Şubat 2008 tarihleri arasında Ankara Mamak bölgesinde ikamet eden 65 yaş ve üstü 1200 yaşlı sağlık taramalarına katıldı. İleri evre organ yetmezliği olanlar, yatağa bağımlı olanlar, ağır demansı olanlar, aterosklerotik ve aritmik kalp hastalığı bulunanlar, serebrovasküler olay ve periferik vasküler hastalık hikayesi bulunanlar, tip 2 diyabeti olanlarla laboratuvar tetkikleri eksik olanlar dışlandığında kalan 302 vaka çalışma için değerlendirildi.

Çalışmaya alınan vakalardan standart protokole göre anamnez alındı ve sigara içimi ile ilaç kullanımı sorgulandı. İlaç kullanan bireylerin kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Çalışma süresince kan basıncı, vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri aynı kişi tarafından, aynı civalı sfigomanometre, mezur ve tartı aleti kullanılarak yapıldı. Vücut kütle indeksleri ( $\text{kilo}/(\text{boy})^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )) formülü ile hesaplandı. Kişilerden 8–12 saatlik açlığı takiben sabah 08.30-09.30 arasında, antekübital venden kan örnekleme yapılarak açlık kan şekeri (AKŞ), serum kreatinin, TG, LDL, HDL, CRP ve TSH düzeyleri çalışıldı. Açlık insülin ve HMWA seviyelerinin tayini için eş zamanlı alınan venöz kan örnekleri santrifuj edildikten (5000 devir /10 dakika) sonra ayrılan serumlar ependorflara konularak -80 derecede saklandı. Serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl ve üstünde olan, serum TSH düzeyi 0,3 mU/L ve altında olan veya 4,5 mU/L ve üstünde olan 26 vaka çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplamda 276 vakayla devam edildi ve bu vakalarda serum açlık insülini ve HMWA düzeyleri çalışıldı. İnsülin direnci *Homeostasis Model of Assessment* (HOMA) indeksine göre  $[\text{AKŞ} (\text{mg}/\text{dl}) \times \text{Açlık serum insülin düzeyi} (\text{mIU}/\text{ml})]/405$  formülü kullanılarak hesaplandı. Serum yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyleri hazır kitler kullanılarak (ALPCO Diagnostics, Salem, USA) ELISA yöntemiyle hesaplandı. Kitlerin intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) sırasıyla %3.3 ve %5.7'di.

Tüm vakalara karotiko-femoral NDH yöntemiyle arteriyel sertlik değerlendirilmesi yapıldı. Karotiko-femoral NDH ölçümleri hastaların klinik ve

laboratuar verilerini bilmeyen aynı tekniker tarafından, *Sphygomocor® Pulse Wave System* cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve arteryal kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, sakin bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda sağ karotis arter ile sağ femoral arter arası uzunluk ölçüldü. Bu uzunluk nabız dalgasının aldığı yol olarak kaydedildi. Daha sonra bu noktalardaki iki sensör ile nabız dalgaları tespit edildi ve NDH kaydedildi. Ölçümler cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek sonuçlar m/sn şeklinde bulundu.

Metabolik sendrom tanısı güncellenmiş NCEP ATP III kriterlerine göre, bel çevresi erkek>102 cm, kadın>88 cm; sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmHg veya antihipertansif tedavi almak; açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dl veya antidiyabetik tedavi almak; serum HDL kolesterol düzeyi erkek  $< 40$  mg/dl, kadın  $< 50$  mg/dl veya dislipidemi için tedavi almak; serum trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dl veya dislipidemi için tedavi almak kriterlerinden en az üç tanesine sahip olanlara konuldu.

### **3.1. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler, *Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0* (SPSS Inc; Chicago USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Bağımsız grup ortalamaları independent sample t test metodu ile karşılaştırıldı. Sürekli olmayan değişkenler Ki-kare ve Fisher's exact test yöntemleri ile karşılaştırıldı. Bağlıntı analizi sırasında sürekli değişkenler için Pearson; sürekli olmayan değişkenler için Spearman bağıntı katsayıları kullanıldı. Metabolik sendrom ve HMWA'nın arteryal sertlikle olan ilişkisini belirlemek için ANCOVA ve stepwise metoduyla çoklu regresyon analizleri yapıldı.  $P \leq 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 8.6.2009 tarih ve 153-4838 karar numarası ile onay almıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 65 yaş ve üzeri 140'ı erkek, 136'si kadın olmak üzere toplam 276 vaka alındı. Çalışmaya alınan vakaların 75'inde (%27,2) metabolik sendrom saptandı. Çalışmaya dahil edilen erkeklerin 20'sinde (%14,3), kadınların 55'inde (%40,4) metabolik sendrom mevcuttu. Çalışma grubu metabolik sendromu olanlar ve metabolik sendromu olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tablo 4.1'de bu iki gruba ait demografik ve klinik özellikler verilmiştir. Tablo 4.2'de ise bu iki grubun laboratuvar verileri görülmektedir.

**Tablo 4.1** Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	MetS(+)	MetS(-)	p
n (%)	75 (27,2)	201 (72,8)	
Erkek (%) / Kadın (%)	20 (26,7) / 55 (73,3)	120 (59,7) / 81 (40,3)	<0,001
Yaş	68,8±6,4	69,2±6,7	AD
SKB (mmHg)	138,3±21,4	124,9±22,9	<0,001
DKB (mmHg)	82,4±11,4	76,4±12,9	<0,001
Nabız hızı (atım/dk)	82,7±6,2	79,2±7	<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,6±4,5	28,2±4,8	<0,001
Bel çevresi (cm)	103,5±8,3	96,9±9,6	<0,001
Sigara hx (%)	5 (6,6)	33 (16,4)	0,05
Statin tedavisi (%)	5 (6,6)	1 (0,5)	0,006 <sup>a</sup>
Antihipertansif tedavi (%)	18 (24)	29 (14,4)	AD
RAS Blokağı (%)	14(18,7)	21 (10,4)	AD
KKB(%)	7 (9,3)	6 (3)	0,03
β Bloker(%)	2 (2,7)	5 (2,5)	AD <sup>a</sup>
ASA tedavisi (%)	2 (2,7)	8 (4)	AD <sup>a</sup>

a: Fisher's exact test

MetS (+): Metabolik sendromu olan grup

MetS (-): Metabolik sendromu olmayan grup

KKB : Kalsiyum kanal blokeri

AD: Anlamlı değil

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

RAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

ASA: Asetilsalisilik asit

VKİ: Vücut kütle indeksi

Metabolik sendromu olan grupta kadın oranı daha yüksekken (%73,3); metabolik sendromu olmayan grupta erkek oranı daha yüksekti (%59,7) ve iki grubun cinsiyet oranları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık mevcuttu



( $p<0,001$ ). Sistolik kan basıncı ( $138,3\pm 21,4$ ,  $124,9\pm 22,9$ ;  $p<0,001$ ), diyastolik kan basıncı ( $82,4\pm 11,4$ ,  $76,4\pm 12,9$ ;  $p<0,001$ ), nabız hızı ( $82,7\pm 6,2$ ,  $79,2\pm 7$ ;  $p<0,001$ ), VKİ ( $31,6\pm 4,5$ ,  $28,2\pm 4,8$ ;  $p<0,001$ ) ve bel çevresi ( $103,5\pm 8,3$ ,  $96,9\pm 9,6$ ;  $p<0,001$ ) metabolik sendromu olan grupta metabolik sendromu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sigara içen birey oranı metabolik sendromu olmayan grupta metabolik sendromu olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (%16,4, %6,6;  $p=0,05$ ). Antihipertansif ilaç genel kullanım oranı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Antihipertansif ilaçlardan KKB (%9,3, %3;  $p=0,03$ ) kullanım oranı metabolik sendromlu grupta anlamlı olarak daha yüksek iken; RAS blokerleri ve  $\beta$  Bloker kullanım oranı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Statin tedavisi alan hasta oranı metabolik sendromlu grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (%6,6, %0,5;  $p=0,006$ ). İki grup arasında yaş, ASA kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo 4.2** Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin laboratuvar verileri

Değişkenler	MetS(+)	MetS(-)	p
n (%)	75(27,2)	201(72,8)	
TSH (mU/L)	1,8 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,9	AD
Kreatinin (mg/dl)	1 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,3	AD
AKŞ (mg/dl)	103,5 $\pm$ 29,8	89,1 $\pm$ 13,5	<0,001
HDL (mg/dl)	49,1 $\pm$ 11,9	56,8 $\pm$ 14,5	<0,001
LDL (mg/dl)	140,7 $\pm$ 38,7	129,6 $\pm$ 35,8	0,03
TG (mg/dl)	220,6 $\pm$ 85,1	124,6 $\pm$ 64,8	<0,001
CRP (mg/L)	5,4 $\pm$ 4,6	4,5 $\pm$ 4,2	0,05
NDH (m/sn)	12,4 $\pm$ 3,7	10,8 $\pm$ 3,1	<0,001
HMWA (ng/ml)	2,7 $\pm$ 2,1	3,3 $\pm$ 2,8	0,04
HOMA	4,7 $\pm$ 2,9	3,9 $\pm$ 2,3	0,02

Metabolik sendromu olan grupta metabolik sendromu olmayan gruba göre AKŞ ( $103,5\pm 29,8$ ,  $89,1\pm 13,5$ ;  $p<0,001$ ); serum TG düzeyi ( $220,6\pm 85,1$ ,  $124,6\pm 64,8$ ;  $p<0,001$ ), serum LDL kolesterol düzeyi ( $140,7\pm 38,7$ ,  $129,6\pm 35,8$ ;  $p=0,03$ ) istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanırken; metabolik sendrom olmayan grupta metabolik sendrom olan gruba göre serum HDL kolesterol düzeyi ( $56,8\pm 14,5$ ,

49,1±11,9; p<0,001) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İnsülin direnci göstergelerinden HOMA skoru (4,7±2,9, 3,9±2,3; p=0,02) ve serum CRP düzeyleri de (5,4±4,6, 4,5±4,2; p=0,05) metabolik sendromu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. Metabolik sendromu olan grupta NDH istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanırken (12,4±3,7, 10,8±3,1; p<0,001); serum HMWA düzeyleri metabolik sendromu olmayan grupta metabolik sendromu olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (3,3±2,8, 2,7±2,1; p=0,04). Her iki grup arasında serum TSH ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Metabolik sendrom mevcudiyetinin, tüm çalışma popülasyonunda NDH üzerindeki bağımsız etkisini incelemek amacıyla NDH bağımlı değişken olarak; metabolik sendrom dışında klasik KVH risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, sigara, serum LDL düzeyi ve arteriyel sertlik gelişimi ile ilişkili oldukları gösterilen serum TSH düzeyi, serum CRP düzeyi ve nabız hızı parametreleri bağımsız değişkenler olarak çoklu regresyon analizine dahil edildi. Tablo 4.3’de tüm çalışma grubunda NDH ile ilişkili değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 4.3** Tüm grupta NDH ile ilişkili bağımsız değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları

	NDH	
	$\beta$	p
<b>Yaş</b>	0,234	<b>&lt;0,001</b>
<b>MetS</b>	0,167	<b>0,005</b>
<b>Nabız hızı</b>	0,244	<b>&lt;0,001</b>
<b>R<sup>2</sup></b>	0,22	<b>&lt;0,001</b>

Çoklu regresyon analizi sonucu yaş ( $\beta$ :0,234; p<0,001), metabolik sendrom ( $\beta$ :0,167; p=0,005) ve nabız hızının ( $\beta$ :0,244; p<0,001) istatistiksel anlamlı olarak tüm grupta NDH’nın bağımsız belirleyicisi oldukları saptandı. Yaşın ve nabız hızının metabolik sendrom üzerindeki etkilerini arıtmak için kovaryans analizi uygulandı. Kovaryans analizi sonucunda metabolik sendromun NDH’nın bağımsız belirleyicisi olduğu görüldü (p=0,002).

Nabız dalga hızı ile diğer parametrelerin ilişkisini ortaya koyabilmek için korelasyon analizi uygulandı. Her iki grubun NDH ile diğer parametrik değişkenler

ile ilişkisi tablo 4.4'de ve NDH'nın nonparametrik değişkenler ile ilişkisi tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4.4** Parametrik değişkenlerle NDH arasındaki korelasyon analizi

	<u>MetS(+)</u>		<u>MetS(-)</u>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	0,296	<b>0,01</b>	0,238	<b>0,001</b>
<b>SKB</b>	0,348	<b>0,003</b>	0,281	<b>&lt;0,001</b>
<b>DKB</b>	0,298	<b>0,01</b>	0,151	<b>0,04</b>
<b>Nabız hızı</b>	0,286	<b>0,02</b>	0,201	<b>0,005</b>
<b>VKİ</b>	0,059	AD	0,036	AD
<b>Bel çevresi</b>	0,111	AD	0,013	AD
<b>TSH</b>	0,330	<b>0,005</b>	0,027	AD
<b>CRP</b>	0,285	<b>0,02</b>	0,024	AD
<b>Kreatinin</b>	-0,091	AD	0,114	AD
<b>AKŞ</b>	0,085	AD	0,012	AD
<b>HDL</b>	0,127	AD	-0,029	AD
<b>LDL</b>	0,092	AD	0,034	AD
<b>TG</b>	-0,077	AD	-0,003	AD
<b>HOMA</b>	-0,052	AD	0,058	AD
<b>HMWA</b>	-0,026	AD	-0,081	AD

Metabolik sendromu olan grupta NDH ile yaş (r:0,296; p=0,01), SKB (r:0,348; p=0,003), DKB (r:0,298; p=0,01), nabız hızı (r:0,286; p=0,02), serum TSH düzeyi (r:0,330; p=0,005) ve serum CRP düzeyi (r:0,285; p=0,02) arasında pozitif yönde ve orta derecede kuvvetli ilişki saptandı. Nabız dalga hızı ile HMWA, VKİ, bel çevresi, serum kreatinin düzeyi, AKŞ, serum HDL kolesterol düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi, serum TG düzeyi ve HOMA skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Metabolik sendromu olmayan grupta NDH ile SKB (r:0,281; p<0,001) arasında pozitif yönde ve orta derecede kuvvetli bir ilişki gözlenirken; yaş (r:0,238; p=0,001), DKB (r:0,151; p=0,04) ve nabız hızı (r:0,201; p=0,005) ile pozitif yönde ve zayıf derecede kuvvetli bir ilişki tespit edildi. Nabız dalga hızı ile başta HMWA olmak üzere, VKİ, bel çevresi, serum TSH düzeyi, serum CRP düzeyi, serum

kreatinin düzeyi, AKŞ, serum HDL kolesterol düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi, serum TG düzeyi ve HOMA skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Serum HMWA düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizinde adiponektin düzeyi ile cinsiyet arasında orta derecede kuvvetli bir ilişki saptandı ( $r:0,256$ ;  $p<0,001$ ). Erkek ve kadın bireyler serum HMWA değerleri açısından iki grup olacak şekilde değerlendirilince kadın bireylerin erkek bireylere göre serum HMWA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $3,6\pm2,7$ ,  $2,7\pm 2,4$ ;  $p=0,003$ ). Çalışma grupları arasında cinsiyet oran farkı nedeniyle, NDH ile serum HMWA düzeyi ilişkisi her iki grupta da cinsiyet etkisi kontrol altında tutularak kısmi korelasyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Metabolik sendromu olan grupta NDH ile serum HMWA düzeyi arasında negatif yönde ilişki olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı izlendi ( $r:-0,122$ ;  $p=0,13$ ). Benzer şekilde metabolik sendromu olmayan grupta da NDH ile serum HMWA düzeyi arasında negatif yönde ilişki olmasına rağmen, bu ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı saptandı ( $r:-0,112$ ;  $p=0,09$ ).

**Tablo 4.5** Nonparametrik değişkenlerle NDH arasındaki korelasyon analizi

	<u>MetS(+)</u>		<u>MetS(-)</u>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	0,107	AD	-0,059	AD
<b>Sigara</b>	0,109	AD	0,036	AD
<b>Statin</b>	-0,082	AD	-0,052	AD
<b>Antihipertansif tedavi</b>	0,020	AD	0,067	AD
<b>RAS Blokajı</b>	-0,049	AD	-0,085	AD
<b>KKB</b>	-0,050	AD	-0,087	AD
<b><math>\beta</math> Bloker</b>	-0,171	AD	-0,064	AD
<b>ASA</b>	0,024	AD	-0,079	AD

Metabolik sendromu olan grupta NDH ile nonparametrik değişkenler arasında istatistiksel anlamlı olarak ilişki saptanmadı. Aynı şekilde metabolik sendromu olmayan grupta da nonparametrik değişkenlerle NDH arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi.

Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin her iki grupta da NDH üzerindeki muhtemel bağımsız etkisini ortaya koymak amacıyla her iki grup için çoklu regresyon analizi yapıldı. Nabız dalga hızı bağımlı değişken olarak; korelasyon analizinde NDH ile aralarında anlamlı ilişki saptanan değişkenler; cinsiyet; klinik olarak arteriyel sertlikle ilişkili olduğu gösterilen sigara kullanımı serum CRP ve TSH düzeyleri; metabolik sendrom bileşenleri, HOMA skoru ve çalışmada NDH ile muhtemel ilişkisi aranan HMWA bağımsız değişkenler olarak çoklu regresyon analizine dahil edildi. Tablo 4.6’da iki çalışma grubunda NDH ile ilişkili değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 4.6** Her iki çalışma grubunda NDH ile ilişkili bağımsız değişkenlerin çoklu regresyon analiz sonuçları

	<u>MetS(+)</u>		<u>MetS(-)</u>	
	$\beta$	p	$\beta$	p
<b>Yaş</b>	--	--	0,236	<b>0,001</b>
<b>SKB</b>	0,319	<b>0,004</b>	0,180	<b>0,02</b>
<b>Nabız hızı</b>	---	---	0,180	<b>0,02</b>
<b>TSH</b>	0,312	<b>0,004</b>	---	---
<b>CRP</b>	0,289	<b>0,008</b>	---	---
<b>HMWA</b>	---	---	-0,140	<b>0,04</b>
<b>R<sup>2</sup></b>	0,36	<b>&lt;0,001</b>	0,26	<b>&lt;0,001</b>

Çoklu regresyon analizleri sonucu metabolik sendrom grubunda SKB ( $\beta$ :0,319; p=0,004), serum TSH düzeyi ( $\beta$ :0,312; p=0,004), serum CRP düzeyinin ( $\beta$ :0,289; p=0,008) istatistiksel anlamlı olarak NDH’nın bağımsız belirleyicileri oldukları saptandı. Metabolik sendromu olmayan grupta ise yaş ( $\beta$ :0,236; p=0,001), SKB ( $\beta$ :0,180; p=0,02), nabız hızı ( $\beta$ :0,180; p=0,02) ve HMWA’nın ( $\beta$ :-0,140; p=0,04) istatistiksel anlamlı olarak NDH’nın bağımsız belirleyicileri oldukları saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendromlu bireylerde KVH sıklığı armaktadır. Arteryal sertlikteki artma ve buna bağılı olarak nabız dalga hızındaki artış KVH gelişiminde önemli rol oynar. Son çalışmalarda adipositlerden salınan adiponektinin KVH'lardan koruyucu özellikleri gösterilmiştir. Metabolik sendromlu bireylerde olmayanlara oranla, arteryal sertlik gelişiminin daha erken dönemde başladığı ve hipoadiponektineminin KVH ve insülin direnci gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Serum adiponektin düzeylerinin, insülin direncinin temel mekanizma olarak kabul edildiği metabolik sendromda da azaldığı gösterilmiştir. Adiponektinin HMW formunun, serumdaki aktif form olup ve metabolik sendrom ile daha iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Literatürde arteryal sertlik ile ateroskleroza karşı koruyucu etkileri gösterilen ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinen yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin molekülünün ilişkisini özellikle metabolik sendromlu bireylerde inceleyen çalışma yoktur.

Sipilä ve arkadaşlarının, bilinen KVH hikayesi ve tip 2 diyabeti olmayan 46-76 yaş arası toplam 401 vaka ile yaptıkları bir çalışmada, metabolik sendrom mevcudiyetinin NDH'nın bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [129]. Daha önceden herhangi bir tedavi almamış 18-73 yaş arası toplam 440 hipertansif bireyle yapılan başka bir çalışmada yaş, SKB ve metabolik sendrom varlığının NDH'nın bağımsız belirleyicileri oldukları gösterilmiştir [130]. Aynı çalışmada 48-73 yaş arası bireyler, yaş ve SKB parametrelerinin metabolik sendrom üzerindeki etkileri arındırıldıktan sonra da metabolik sendromun bu parametrelerden bağımsız olarak NDH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı bağımsız etki 18-47 yaş arası genç popülasyonda gözlenmemiştir. Kardiyovasküler hastalık geleneksel risk faktörlerinin arteryal sertlik ile ilişkili oldukları bilindiğinden [131, 132], bir KVH risk kümesi olan metabolik sendromun bu çalışmalarda arteryal sertlik gelişiminde önemli bir faktör olarak bulunması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda da metabolik sendromlu bireylerde metabolik sendromu olmayan bireylere göre NDH'yı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptadık (12,4±3,7, 10,8±3,1; p<0,001) ve çoklu regresyon analizi ( $\beta$ :0,167, p=0,005) ve kovaryans analizi (p=0,002) sonucunda tüm

grupta metabolik sendrom mevcudiyetinin NDH'nın bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdik. Bulgularımız literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur.

Serum adiponektin düzeyinin VKİ ile ters orantılı olduğu bilinmektedir [133]. Bunun nedeni, aşırı visseral yağ akümülyasyonun, adipoz dokuda TNF $\alpha$  ekspresyonunu arttırarak adiponektin gen ekspresyonunun azalmasına ve böylelikle serum HMWA düzeyinin azalması olabilir [133]. Bunun dışında visseral yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun subkutanöz yağ dokusuna göre düşük olması, VKİ ile serum adiponektin düzeyi arasındaki negatif ilişkiyi açıklayan ikinci mekanizma olabilir [134]. Serum HMWA düzeyinin tip 2 diyabetiklerde, VKİ ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [96]. Çalışmamızda serum HMWA düzeyini metabolik sendromlu bireylerde metabolik sendromu olmayan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptadık ( $2,7\pm 2,1$ ,  $3,3\pm 2,8$ ;  $p=0,04$ ). Bulgularımız serum HMWA düzeyi ile VKİ arasında negatif ilişkiyi destekler niteliktedir.

Diyabeti olmayan hipertansif yaşlı bireylerde insülin direncinin, arteriyal sertliğin bağımsız belirleyicisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [135, 136]. Altta yatan mekanizma tam olarak ortaya konulmasa da, insülin direncinin endotel bağımlı arteriyal kompliyansı azalttığı gösterilmiştir [135]. Benzer şekilde insülinin fizyolojik dozlarda akut olarak NDH'yı azalttığı, ancak insülin direncinin gözlendiği obez bireylerde bu etkinin azaldığı gözlenmiştir [137]. Çalışmamızda insülin direnci göstergelerinden olan HOMA skorunu metabolik sendromlu grupta anlamlı olarak yüksek saptamamıza rağmen ( $4,7\pm 2,9$ ,  $3,9\pm 2,3$ ;  $p=0,02$ ), hem tüm grup hem de bağımsız grupların çoklu regresyon analizleri sonucu HOMA skoru ile NDH arasında bağımsız ilişki saptamadık. Bu bulgularla, arteriyal sertlik gelişim sürecinde diğer metabolik sendrom bileşenlerinin, tek başına insülin direncinden daha önemli olduğu söylenebilir.

Aso ve arkadaşları 280 tip 2 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada, serum HMWA ve HMWA/TA oranını kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptamışlardır [96]. Tabara ve arkadaşlarının 1845 metabolik sendromlu birey üzerinde yaptıkları çalışmada da benzer şekilde kadın bireylerin serum HMWA düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [138]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada serum HMWA düzeyinin dişilerde daha yüksek olduğu saptanmış fakat orta ve düşük moleküler ağırlıklı formların cinsiyetler arasında

farklılık göstermediği görülmüştür [139]. Testosteron tedavisi sonrası selektif olarak HMWA fraksiyonunun azaldığı gözlenmiştir. Fare adipositleri üzerinde testosteronun selektif olarak HMWA sekresyonunu inhibe ettiği aynı çalışmada gösterilmiştir. Cinsiyetler arasında HMWA düzeyi farklılığın bir nedeni bu mekanizma olabilir. Cinsiyetler arası farklılığın bir diğer nedeni de iki cins arasındaki yağ dağılımının farklılığı olabilir. Erkeklerde kadınlara oranla fazla visseral yağ akümüasyonu adiponektin gen promoter bölgesinin potent bir inhibitörü olan TNF $\alpha$  ekspresyonunun artmasına ve serum HMWA düzeyinde azalmaya neden olmuş olabilir [133]. Çalışmamızda da serum HMWA düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ( $3,6\pm 2,7$ ,  $2,7\pm 2,4$ ;  $p=0,003$ ).

Yaş arteriyel sertliğin ana belirleyicilerinden biri olup, santral arterlerin yaş ile sertleştiği gözlenmiştir. Benetos ve arkadaşlarının yaptığı longitudinal bir çalışmada altı yıllık izlemde normotansif ve tedavi altındaki hipertansif 483 hastada karotikofemoral NDH'nın yaşla beraber arttığı ve bu etkinin diğer KVH risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir [140]. Framingham Heart Study kohortundan seçilen tamamen sağlıklı ve orta yaş grubu 188 erkek ve 333 kadın bireyi içeren çalışmada ise yaş ile santral arter sertliğinin istatistiksel anlamlı şekilde arttığı, ancak periferik arter sertliği ve yaş arasındaki ilişkinin zayıfladığı saptanmıştır [141]. Çalışmamızda metabolik sendromu olmayan grupta yaşın arteriyel sertlik gelişiminde bağımsız etkisi olduğu gösterdik ( $\beta:0,236$ ,  $p=0,001$ ). Oysa aynı etkiyi metabolik sendromu olan grupta bulamadık. Bunun nedeni metabolik sendromu olan grupta arteriyel sertlik gelişimini arttıran çok sayıda risk faktörü kümelenmesinin olması olabilir.

Normotansif erkek bireyler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, onbir yıllık izlemde ambulatuvar kan basıncı ölçüm yöntemiyle saptanan ortalama sistolik kan basıncının, arteriyel sertlik gelişiminde bağımsız etkisi olduğu gösterilmiştir [142]. Benzer şekilde hipertansif bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışmada metabolik sendrom mevcudiyetinden bağımsız olarak SKB ve arteriyel sertlik arasında ilişki saptanmıştır [130]. İzole sistolik kan basıncı yüksekliğinin yaşla paralel olarak arttığı ve azalmış vasküler kompliyansla ilişkili olduğu bilinmektedir [143]. Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan



grupta SKB'nin arteryal sertlik gelişiminde bağımsız etkisi olduğunu gösterdik( $\beta$ :0,319,  $p=0,004$ ;  $\beta$ :0,180,  $p=0,02$ ). Her iki grupta da SKB ve arteryal sertlik ilişkisini bağımsız olarak bulmamızın nedeni çalışma popülasyonumuzun sadece yaşlı bireylerden oluşuyor olması olabilir.

Çalışmamızda metabolik sendromu olmayan grupta kalp hızının NDH üzerinde bağımsız etkisi olduğu gösterdik ( $\beta$ :0,180,  $p=0,02$ ). Prospektif oniki yıllık, KVH ve tip 2 diyabeti olmayan 379843 bireyi içeren bir izlem çalışmasında, kalp hızı 65 atım/dakika'nın üzerinde olan erkeklerde KVH 'a bağlı ölüm riskinin 1,5 kat artmış olduğu, kadınlarda ise kalp hızının KVH ilişkili ölüm riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir [144]. Orta yaşlı ve prehipertansif bireyleri içeren benzer bir çalışmada ise on yıllık izlem sonucunda klasik KVH risk faktörlerine göre düzeltilerek yapılan analizde, artmış kalp hızına sekonder KVH ilişkili ölüm riski kadınlarda 2,18 kat artmış bulunurken, erkeklerde bu riskin artmadığı gösterilmiştir [145]. Yapılan başka bir çalışmada kardiyak pacemaker'ı olan hastaların akut olarak kardiyak atım hızları arttırıldığında, NDH'nın da paralel olarak arttığı ancak kan basıncının kalp hızı değişikliğinden etkilenmediği gösterilmiştir [146]. Bu vakalarda NDH'nın artmasına rağmen kan basıncında değişiklik olmaması, uzun dönemde kalp hızının NDH'yı bağımsız etkileyen bir parametre olmasından çok, arteryal sertlik ile ilişkili diğer süreçlerin sempatik hiperaktiviteye neden olarak hem nabız hızını hem NDH'yı birbirlerinden bağımsız olarak arttırmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu anlamda yapılan çalışmalar ve bizim bulgularımız ışığında bu iki faktör arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koyabilmek için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aşkar ve subklinik hipotiroidizmin arteryal sertliğe neden olarak KVH gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Dagne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum TSH düzeyi ve arteryal sertlik arasında bağımsız ilişki saptanmış ve TSH düzeyinin 2 mU/L'nin üzerine çıktığı durumlarda bile santral arter sertliğinin geliştiği gösterilmiştir [147]. Hipotiroidizm ve metabolik sendrom ilişkisini incelemek amacıyla yapılan ve 2703 bireyi içeren çapraz kesitsel bir çalışmada, serum TSH düzeyi normalken serum  $sT_4$  ve  $sT_3$  düzeylerinin, TG ve LDL kolesterol ile negatif ilişkili oldukları gösterilmiştir [148]. Aynı çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra serum TSH düzeyi ve HOMA skoru arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca normalin alt sınırındaki serum  $sT_4$  düzeyinin metabolik

sendromun beş bileşeninin dördüyle ilişkili olduğu izlenmiştir. Bir başka çalışmada serum TSH düzeyi 2,5 mU/L'nin altında olan orta yaşlı kadınlarda ötiroid kontrollere göre hipertansiyon, serum TG düzeylerinde ve TG/HDL kolesterol oranında anlamlı derecede artış gözlemlenmiştir [149]. Çalışmamızda metabolik sendromu olan grupta serum TSH düzeyinin arteriyel sertlik gelişimi üzerinde bağımsız etkisi olduğunu gösterdik ( $\beta$ :0,312,  $p=0,004$ ). Yapılan çalışmalar ve bizim bulgularımız ışığında serum TSH düzeyi artışının KVH risk faktörlerini bağımsız etkileyerek metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu ve indirekt olarak arteriyel sertliğe neden olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda metabolik sendromlu bireylerde serum CRP düzeyini istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptadık ( $5,4\pm 4,6$ ,  $4,5\pm 4,2$ ;  $p=0,05$ ) ve çoklu regresyon analizi sonucunda metabolik sendromu olan grupta CRP'nin NDH'nin bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdik ( $\beta$ :0,289,  $p=0,008$ ). Bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [150]. Ridker ve arkadaşlarının 14819 kadınla yaptıkları prospektif çalışmada metabolik sendrom bileşenlerine sahip bireylerin, sendrom bileşenlerine sahip olmayanlara göre serum CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bileşen sayısının artışı ile serum CRP düzeyinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir [47]. Sekiz yıllık izlem sonucunda serum CRP düzeyinin, birlikte kullanıldıklarında, metabolik sendromun KVH gelişimini öngörme gücünü arttırdığını saptamışlardır. Serum CRP düzeyinin klinikte sık kullanılan metabolik sendrom bileşenleri ile bağımsız ilişkisi olduğu kadar [47], endotelial disfonksiyon ve bozulmuş fibrinoliz gibi genel klinik pratikte kullanılmayan fakat metabolik sendrom gelişimi ile ilgili parametrelerle de ilişkili olduğu bilinmektedir [49, 51]. Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan grupta saptanan serum CRP düzeyinin NDH ile bağımsız ilişkisi, CRP'nin sendrom bileşenleri ile olan ilişkisinin bir sonucu olduğu düşünülebilir.

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla adiponektinin ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğu [151, 152], hipoadiponektineminin koroner arter hastalığı gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [153]. Son çalışmalarda adiponektinin HMW formunun total adiponektine oranla aterosklerotik hastalık gelişimini daha iyi öngördüğü gösterilmiştir [154]. Çalışmamızda metabolik

sendromu olmayan grupta, serum HMWA düzeyi ile NDH arasında, bağımsız negatif ilişki saptadık ( $\beta$ : -0,140,  $p=0,04$ ). Adiponektinin, glukoz kullanımı ve yağ asiti oksidasyonunu indükleyerek insülin duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir [155]. Hipoadiponektinemi de bunun tersi mekanizma ile, arteryal sertlik artışına insülin direnci üzerinden katkıda bulunmuş olabilir. Metabolik sendromu olan grupta HMWA ve NDH arasında bağımsız bir ilişkinin saptanmaması, metabolik sendrom bileşenlerinin arteryal sertlik sürecinde HMWA'dan daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Adiponektinin vasküler fonksiyonları üzerine yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde adiponektin ve endotel bağımsız vazodilatasyon arasında pozitif ilişki bulunmasına rağmen bu etki BAG/BGT'li ve tip 2 diyabetik bireylerde gözlenmemiştir [156]. Bu veri, kronik hiperglisemi ve hiperinsülineminin bulunduğu metabolik sendrom sürecinde adiponektinin arteryal sertlik üzerindeki etkisinin kaybolması şeklinde yorumlanabilir ve bizim sonucumuzu destekler.

Sonuç olarak bu çalışmada, metabolik sendromlu bireylerde arteryal sertliğin bir göstergesi olan nabız dalga hızının arttığı ve metabolik sendrom mevcudiyetinin arteryal sertliğin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromlu bireylerde SKB, serum TSH ve CRP düzeyleri arteryal sertlik ile ilişkili bulunmuştur. Bu bireylerde serum HMWA düzeyi azalmasına rağmen, arteryal sertlik ve serum HMWA düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Bu bulgu, HMWA dışında diğer faktörlerin arteryal sertlik gelişim sürecinde daha önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Diğer yandan metabolik sendromu olmayan bireylerde yaş, SKB, nabız hızı ve serum HMWA düzeyinin arteryal sertlikle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmamış yaşlı popülasyonda KVH gelişimini öngörebilecek yeni bir belirleyici olarak yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin önemini ortaya koyabilir. Arteryal sertlik ve HMWA ilişkisinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş ve homojen dağılımlı gruplarla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en sık görülen nedenleridir. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kümelenmesi olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirleme açısından kullanılan prognostik değere sahip bir belirteçtir.
2. Arteriyal sertlik yaşlanma, çevresel ve genetik faktörlerle damarlarda oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri tanımlar. Arteriyal sertlik birçok kardiyovasküler hastalık ve risk faktörü ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kümelenmesi olan metabolik sendromda arteriyal sertlik daha erken dönemde gelişmektedir.
3. Serum adiponektin düzeyi visseral adiposite ile ters orantılıdır ve obezlerde dolaşımdaki miktarı azalmaktadır. Serum adiponektin düzeyinde azalma insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynamaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı kompleks halinde bulunan adiponektin formu serumdaki aktif formdur ve metabolik sendrom ile daha iyi korelasyon göstermektedir.
4. Yaşlı popülasyonda arteriyal sertlik ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyi arasında ilişkiyi ortaya koyma amaçlı yapılan çalışma bulunmamaktadır.
5. Arteriyal sertlik göstergesi olan karotiko-femoral nabız dalga hızı metabolik sendromlu bireylerde artmıştır.
6. Metabolik sendrom mevcudiyeti arteriyal sertliğin bağımsız bir belirleyicisidir.
7. Serum yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyi metabolik sendromlu bireylerde azalmaktadır.
8. Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin, metabolik sendromu olmayan grupta diğer klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak arteriyal sertlikle ilişkili olduğu gözlenmiştir.
9. Metabolik sendromlu bireylerde yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyi ile arteriyal sertlik arasında ilişki bu çalışmada gözlenmemiştir. Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin dışında diğer faktörlerin arteriyal sertlik gelişim sürecinde daha önemli rol oynadığı düşünülebilir.

## ÖZET

### **Metabolik Sendromlu Yaşlı Bireylerde Serum Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin Düzeyi ile Arteryal Sertlik Arasındaki İlişki**

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en sık görülen nedenleridir. Kardiyovasküler hastalık riskinin erken dönemde saptanması amacıyla ortaya atılan kavramlardan olan metabolik sendromun ateroskleroz gelişimi için iyi bir belirleyici olduğu ve risk altındaki bireyleri büyük oranda saptadığı gösterilmiştir.

Adipoz dokudan salgılanan adiponektinin, diğer adipositokinlerden farklı olarak yağ dokusu kütlesi ve visseral adiposite ile ters orantılı olarak, obezlerde dolaşımdaki miktarı azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeyinde azalmanın, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek moleküler ağırlıklı kompleks halinde bulunan adiponektin formunun serumdaki aktif form olduğunu ve metabolik sendrom ile daha iyi korelasyon gösterdiğini saptanmıştır.

Arteryal sertlik yaşlanma, çevresel ve genetik faktörler sonucunda damarlarda oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler olarak tanımlanır. Arteryal sertliğin kardiyovasküler hastalık ilişkili mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık risk kümelenmesi olan metabolik sendromda da arteryal sertlik artışı gözlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerde arteryal sertliğin bağımsız belirleyicilerini saptamak ve özellikle metabolik sendromlu kişilerde yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin arteryal sertlik gelişimine olası katkısını değerlendirmektir.

Çalışmaya 140'ı erkek, 136'sı kadın olmak üzere 65 yaş ve üstü, toplam 276 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan vakaların 75'inde (%27,2) metabolik sendrom saptandı. Çalışma grubu metabolik sendromu olanlar ve metabolik sendromu olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar karotiko-femoral nabız dalga hızı, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyleri ve diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Metabolik sendromu olan grupta karotiko-femoral nabız dalga hızı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $12,4\pm 3,7$ ,  $10,8\pm 3,1$ ;  $p<0,001$ ). Metabolik sendromu olmayan grupta yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $3,3\pm 2,8$ ,  $2,7\pm 2,1$ ;  $p=0,04$ ). Yapılan çoklu regresyon analizi sonucu tüm grupta metabolik sendrom mevcudiyetinin, arteryal sertliğin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterildi ( $p=0,005$ ).

Yapılan çoklu regresyon analizi sonucu metabolik sendromlu grupta sistolik kan basıncı ( $\beta:0,314$ ;  $p=0,004$ ), serum TSH ( $\beta:0,312$ ;  $p=0,004$ ) ve CRP ( $\beta:0,289$ ;  $p=0,008$ ) düzeylerinin arteryal sertliğin bağımsız belirleyicileri olduğu ( $R^2:0,36$ ,  $p<0,001$ ); metabolik sendromu olmayan grupta ise yaş ( $\beta:0,236$ ;  $p=0,001$ ), sistolik kan basıncı ( $\beta:0,180$ ;  $p=0,02$ ), nabız hızı ( $\beta:0,180$ ;  $p=0,02$ ) ve serum yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyinin ( $\beta:-0,140$ ;  $p=0,04$ ) arteryal sertliğin bağımsız belirleyicileri oldukları gösterildi ( $R^2:0,26$ ,  $p<0,001$ ).

Sonuç olarak yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin, metabolik sendromu olmayan grupta diğer klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız

olarak arteryal sertlikle ilişkili olduğu gzlenmiřtir. Fakat bu ilişki metabolik sendromlu grupta gzlenmemiřtir.

**Anahtar Szckler:** Arteryal sertlik, metabolik sendrom, yksek molekler ağırlıklı adiponektin

## SUMMARY

### **Relation Between Serum High Molecular Weight Adiponectin Level and Arterial Stiffness in the Elderly with Metabolic Syndrome**

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity all over the world. In order to detect the cardiovascular disease risk early, metabolic syndrome concept has been risen and it was shown to be a good predictor of atherosclerosis development and detects the individuals under risk.

Adiponectin is secreted from adipose tissue and unlike the other adipocytokines, it inversely associates with fat tissue mass and visceral adiposity and circulating levels of adiponectin decreases in obese subjects. Recent studies have shown that the decrease in the adiponectin level associates with insulin resistance and metabolic syndrome development. The high molecular weight complex is the active form in serum and correlates better with the metabolic syndrome.

Arterial stiffness is defined as functional and structural changes occurring on vessels as a result of environmental and genetic factors. Arterial stiffness is known to be the independent determinant of the cardiovascular disease related mortality. As a clustering of cardiovascular disease risk factors, metabolic syndrome is also associated with the arterial stiffness.

The aim of this study is to detect the independent determinants of the arterial stiffness in the elderly and to evaluate whether high molecular weight adiponectin contributes to the development of arterial stiffness particularly in the elderly with metabolic syndrome.

A total of 276 elderly were enrolled in the study consisting of 140 male and 136 female by the age 65 or over. There were 75 (27,2 %) subjects with metabolic syndrome in entire study group. The study group was divided into two as the group with metabolic syndrome and the group without metabolic syndrome. Carotico-femoral pulse wave velocity, high molecular weight adiponectin levels and other cardiovascular disease risk factors were compared between groups. In the group with metabolic syndrome, carotico - femoral pulse wave velocity was significantly higher ( $12,4\pm 3,7$ ,  $10,8\pm 3,1$ ;  $p<0,001$ ). In the group without metabolic syndrome, the high molecular weight adiponectin level was significantly higher ( $3,3\pm 2,8$ ,  $2,7\pm 2,1$ ;  $p=0,04$ ). On multiple regression analysis, the presence of metabolic syndrome was found to be an independent determinant of the arterial stiffness in the entire study group ( $p=0,005$ ).

On multiple regression analysis, in the group with metabolic syndrome systolic blood pressure ( $\beta:0,314$ ;  $p=0,004$ ), serum TSH ( $\beta:0,312$ ;  $p=0,004$ ) and CRP ( $\beta:0,289$ ;  $p=0,008$ ) levels were found to be independent determinants of arterial stiffness ( $R^2:0,36$ ,  $p<0,001$ ), however in the group without metabolic syndrome, age ( $\beta:0,236$ ;  $p=0,001$ ), systolic blood pressure ( $\beta:0,180$ ;  $p=0,02$ ), pulse rate ( $\beta:0,180$ ;  $p=0,02$ ) and serum high molecular weight adiponectin level ( $\beta:-0,140$ ;  $p=0,04$ ) were found to be independent determinants of the arterial stiffness ( $R^2:0,26$ ,  $p<0,001$ ).

In conclusion, high molecular weight adiponectin is significantly associated with arterial stiffness independently of other cardiovascular disease risk factors in the elderly without metabolic syndrome. However, this association was not observed in the elderly with metabolic syndrome.

**Key words:** Arterial stiffness, metabolic syndrome, high molecular weight adiponectin



## KAYNAKLAR

1. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*, 2002. 28(5): 364-76.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 2002. 287(3): 356-9.
3. Onat A, Ceyhan K, Başar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 2002. 165(2): 285-92.
4. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003. 46(4): 459-69.
5. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 2004. 53(9): 2473-8.
6. Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Itoh Y, Tajima N. Role of hypoadiponectinemia in the metabolic syndrome and its association with post-glucose challenge hyper-free fatty acidemia: a study in prediabetic Japanese males. *Endocrine*, 2006. 29(2): 357-61.
7. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): 1357-62.

8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001. 37(5): 1236-41.
9. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 2002. 39(1): 10-5.
10. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond)*, 2007. 113(4): 157-70.
11. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): 2590-4.
12. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore*, 2009. 38(1): 57-9.
13. Zimmet P. Epidemiology of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am J Med*, 2005. 118 Suppl 2: S3-8.
14. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 2004. 109(4): 551-6.
15. Vague J. [Not Available.]. *Presse Med*, 1947. 55(30): 339.
16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): 1595-607.
17. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992. 41(6): 715-22.
18. Kaplan, NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989. 149(7): 1514-20.

19. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992. 20 Suppl 8: S5-10.
20. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991. 34(6): 416-22.
21. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol*, 1998. 148(9): 869-78.
22. Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*, 1999. 100(2): 123-8.
23. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991. 14(3): 173-94.
24. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 2004. 4(1): 63-8.
25. WHO, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, 1991.
26. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999. 16(5): 442-3.
27. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): 2486-97.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366(9491): 1059-62.
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

- Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112(17): 2735-52.
30. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003. 52(5): 1210-4.
  31. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003. 61(1): 29-37.
  32. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol*, 2004. 97(2): 257-61.
  33. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*, 2002. 288(21): 2709-16.
  34. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(10): 3120-7.
  35. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 2003. 52(8): 2160-7.
  36. Resnick HE. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care*, 2002. 25(7): 1246-7.
  37. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 2007. 61(4): 548-53.
  38. Bayram F. Prevalence of Metabolic Syndrome in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006. 3(2): 18-24.
  39. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and

- cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 2004. 164(10): 1066-76.
40. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005. 28(2): 385-90.
  41. Kobayashi K. Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome. *Curr Drug Targets*, 2005. 6(4): 525-9.
  42. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000. 102(1): 42-7.
  43. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(2): 386-95.
  44. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, 1994. 73(7): 460-8.
  45. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*, 2007. 48(9): 1905-14.
  46. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*, 1999. 282(22): 2131-5.
  47. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003. 107(3): 391-7.
  48. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive

- protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003. 107(5): 671-4.
49. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000. 102(18): 2165-8.
  50. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002. 106(8): 913-9.
  51. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, 2003. 107(3): 398-404.
  52. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993. 259(5091): 87-91.
  53. Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: A potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(2): 402-9.
  54. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(12): 4196-200.
  55. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001. 280(6): E827-47.
  56. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 2001. 104(25): 3052-6.

57. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest*, 2001. 108(10): 1533-40.
58. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003. 108(6): 736-40.
59. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ 3rd, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(2): 666-72.
60. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*, 2007. 80(3): 201-10.
61. Saint-Marc P, Kozak LP, Ailhaud G, Darimont C, Negrel R. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: stimulation of adipose cell formation. *Endocrinology*, 2001. 142(1): 487-92.
62. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)*, 2004. 19: 183-90.
63. Eriksson JW. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - a hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Lett*, 2007. 581(19): 3734-42.
64. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005. 54(1): 8-14.
65. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, 2000. 13(6 Pt 2): 112S-122S.
66. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, 2003. 52(12): 2882-7.

67. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 2003. 107(24): 3109-16.
68. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med*, 2002. 113 Suppl 9B: 25S-29S.
69. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjekshus J. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 2004. 27(7): 1735-40.
70. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*, 2000. 7(5): 339-45.
71. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens*, 2001. 14(11 Pt 2): 310S-316S.
72. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*, 2002. 106(3): 388-91.
73. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996. 271(18): 10697-703.
74. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like



- factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 221(2): 286-9.
75. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*, 1996. 120(4): 803-12.
  76. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995. 270(45): 26746-9.
  77. Schäffler A, Barth N, Palitzsch KD, Drobnik W, Schölmerich J, Schmitz G. Mutation analysis of the human adipocyte-specific apM-1 gene. *Eur J Clin Invest*, 2000. 30(10): 879-87.
  78. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24(7): 861-8.
  79. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. 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 U S A*, 2001. 98(4): 2005-10.
  80. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005. 26(3): 439-51.
  81. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, Lodish HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem*, 2003. 278(50): 50810-7.
  82. Wang Y, Lam KS, Chan L, Chan KW, Lam JB, Lam MC, Hoo RC, Mak WW, Cooper GJ, Xu A. Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex. *J Biol Chem*, 2006. 281(24): 16391-400.

83. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, 2003. 278(11): 9073-85.
84. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*, 2004. 35(4): 842-9.
85. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(4): 2397-402.
86. Piñeiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, Diéguez C, Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*, 2005. 579(23): 5163-9.
87. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*, 2007. 40(2): 55-67.
88. Clarke M, Ewart MA, Santy LC, Prekeris R, Gould GW. ACRP30 is secreted from 3T3-L1 adipocytes via a Rab11-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 342(4): 1361-7.
89. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 2004. 145(5): 2273-82.
90. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, Rosato FE, Goldstein BJ. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(12): 5662-7.
91. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein,

- adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. 257(1): 79-83.
92. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001. 7(8): 941-6.
93. Park SK, Oh SY, Lee MY, Yoon S, Kim KS, Kim JW. CCAAT/enhancer binding protein and nuclear factor- $\kappa$ B regulate adiponectin gene expression in adipose tissue. *Diabetes*, 2004. 53(11): 2757-66.
94. Gavrilova A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(6): 2838-43.
95. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(6): 1595-9.
96. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, Okuno T, Inoue T, Node K, Tobe T, Inukai T, Nakano Y. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes*, 2006. 55(7): 1954-60.
97. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR $\gamma$

- agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002. 143(3): 998-1007.
98. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001. 50(9): 2094-9.
  99. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*, 2004. 279(13): 12152-62.
  100. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Shin EK. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*, 2005. 45(6): 1088-93.
  101. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2003. 42(1): 76-81.
  102. Hogg PJ. Disulfide bonds as switches for protein function. *Trends Biochem Sci*, 2003. 28(4): 210-4.
  103. Koshimura J, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Hosoba M, Yoshioka N, Kakei M, Fujishima H, Ito S. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. 316(1): 165-9.
  104. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): 762-9.

105. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(28): 10308-13.
106. Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes*, 2002. 51(4): 1247-55.
107. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, Durand E, Leprêtre F, Lecoeur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C, Froguel P. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*, 2000. 67(6): 1470-80.
108. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 2002. 51(2): 536-40.
109. Schwarz PE, Towers GW, Fischer S, Govindarajulu S, Schulze J, Bornstein SR, Hanefeld M, Vasseur F. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care*, 2006. 29(7): 1645-50.
110. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(8): 3815-9.
111. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002. 360(9326): 57-8.

112. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003. 42(3): 231-4.
113. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2004. 279(2): 1304-9.
114. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*, 2003. 278(41): 40352-63.
115. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*, 2006. 55(1): 249-59.
116. Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism*, 2007. 56(11): 1493-9.
117. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994. 330(20): p. 1431-8.
118. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993. 362(6423): 801-9.
119. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(5): 932-43.
120. Kingwell BA, Gatzka CD. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002. 20(12): 2337-40.
121. Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. *J Hypertens*, 2003. 21(9): 1669-76.

122. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006. 27(21): 2588-605.
123. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 2002. 106(16): 2085-90.
124. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 2005. 180(2): 349-54.
125. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): 72-5.
126. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jengo B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*, 2007. 30(9): 2381-7.
127. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia*, 1999. 42(2): 214-21.
128. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E, Wachtell K, Høiegggen A, Nesbitt SD, Andersen UB, Phillips RA, Gaboury CL, Ibsen H, Kjeldsen SE, Julius S. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertens*, 2000. 18(1): 75-81.
129. Sipilä K, Koivisto T, Moilanen L, Nieminen T, Reunanen A, Jula A, Salomaa V, Kaaja R, Kööbi T, Kukkonen-Harjula K, Majahalme S, Kähönen M. Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey. *Metabolism*, 2007. 56(3): 320-6.
130. El Feghali R, Topouchian J, Pannier B, Asmar R. Ageing and blood pressure modulate the relationship between metabolic syndrome and aortic stiffness in

- never-treated essential hypertensive patients. A comparative study. *Diabetes Metab*, 2007. 33(3): 183-8.
131. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR., Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(6): 1005-11.
  132. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*, 2004. 43(2): 176-81.
  133. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*, 2003. 52(7): 1779-85.
  134. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. 219(1-2): 9-15.
  135. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(5): 2823-7.
  136. Seo HS, Kang TS, Park S, Park HY, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N. Insulin resistance is associated with arterial stiffness in nondiabetic hypertensives independent of metabolic status. *Hypertens Res*, 2005. 28(12): 945-51.
  137. Westerbacka J, Yki-Jarvinen H. Arterial stiffness and insulin resistance. *Semin Vasc Med*, 2002. 2(2): 157-64.
  138. Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(3): 715-22.



139. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJ, Lam KS. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem*, 2005. 280(18): 18073-80.
140. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*, 2002. 105(10): 1202-7.
141. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasani RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 2004. 43(6): 1239-45.
142. Virtanen MP, Kööbi T, Turjanmaa VM, Majahalme S, Tuomisto MT, Nieminen T, Kähönen M. Predicting arterial stiffness with ambulatory blood pressure: an 11-year follow-up. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2008. 28(6): 378-83.
143. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(4): 975-84.
144. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J*, 2008. 29(22): 2772-81.
145. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*, 2006. 19(8): 796-800.
146. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*, 2002. 39(6): 1083-7.
147. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol*, 2005. 103(1): 1-6.

148. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(2): 491-6.
149. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2002. 12(5): 421-5.
150. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003. 107(3): 363-9.
151. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001. 103(8): 1057-63.
152. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000. 102(11): 1296-301.
153. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama*, 2004. 291(14): 1730-7.
154. von Eynatten M, Humpert PM, Bluemm A, Lepper PM, Hamann A, Allolio B, Nawroth PP, Bierhaus A, Dugi KA. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*, 2008. 199(1): 123-8.
155. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002. 8(11): 1288-95.

156. Fernández-Real JM, Castro A, Vázquez G, Casamitjana R, López-Bermejo A, Peñarroja G, Ricart W. Adiponectin is associated with vascular function independent of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2004. 27(3): 739-45.

