

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİNİN HS-CRP, MİKROALBUMİNÜRİ
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Bülent UYGUNGELEN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2007

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİNİN HS-CRP, MİKROALBUMİNÜRİ
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Bülent UYGUNGELEN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat İÇAĞASIOĞLU**

**SİVAS
2007**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen “Tez Yazım Kılavuzu”na göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

.../.../2007

DEKAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ADİPONEKTİN.....	3
2.1.1. Adiponektin Yapısı	4
2.1.2. Adiponektin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması	6
2.1.3. Adiponektin ve Koroner Arter Hastalığı.....	11
2.1.4. Adiponektin ve Tip 2 Diabetes Mellitus	14
2.1.5. Adiponektin ve Obesite	18
2.1.6. Adiponektin ve Hs-CRP.....	20
2.2. MİKROALBUMİNÜRİ	22
2.3. HİPERTANSİYON	25
2.4. OBEZİTE	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmanın Şekli.....	29
3.2. Olgu Seçimi	29
3.3. Açlık Kan Şekeri Analizi.....	32
3.4. Lipit Parametreleri Analizi.....	32
3.5. Mikroalbuminüri Analizi.....	32
3.6. Hs-CRP Analizi.....	32
3.7. Adiponektin Analizi.....	32
3.7.1. Testin çalışma prensibi.....	33
3.7.2. Örneklerin dilüsyonu.....	33
3.7.3. Deneyin çalışılması.....	34
3.7.4. Sonuçların değerlendirilmesi.....	34
3.8. İstatistiksel Yöntem.....	34
4. BULGULAR.....	36

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	78

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon, kan basıncının normalden yüksek olmasıdır ve hipertansiyonu yapan neden bulunamaz. Esansiyel hipertansiyonda etken saptanamamakla birlikte; stres, obezite, sigara, alkol kullanımı, tuzlu diyet, genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş ve ırk gibi faktörler hipertansiyona yol açabilir.

Hipertansiyon ve obezite aterosklerozun majör değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Son yıllarda deneysel ve insan çalışmaları; hipertansiyon ile sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca inflamasyonun belirteci olan yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein (hs-CRP)'nin ateroskleroz gelişiminde direkt rolü olabileceği de ileri sürülmüştür. Adiponektin ise; adipoz dokudan salınan, aterosklerozdan koruyan ve gerileten, antiinflamatuvar bir sitokindir.

Biz bu çalışmamızda, esansiyel hipertansiyonda serum adiponektin düzeylerini saptadık ve bu sonuçların hs-CRP, mikroalbuminüri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırdık.

Haziran 2006 – Mart 2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran 48 esansiyel hipertansiyonu olan (obez hipertansif 24, non-obez hipertansif 24) hasta, kontrol grubu olarak da 32 sağlıklı (obez normotansif 16, non-obez normotansif 16) olgu çalışmaya alındı.

Olgulardan sözel olarak izin alındı, sistemik fizik muayeneleri yapıldı, demografik özellikleri ve vücut kitle indeksleri (VKİ), bel çevresi ölçümleri kaydedildi. Rutin kan biyokimyasına ilaveten; hs-CRP, mikroalbuminüri ve adiponektin düzeylerine bakıldı. Adiponektin, ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Veriler, Mann Whitney U testi, Khi-kare testi, Korelasyon Analizi ve İki nokta arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirildi.

Ortalama adiponektin düzeyi non-obez hipertansif grupta $9,82 \pm 2,87 \mu\text{g/mL}$ ve non-obez normotansif sağlıklı grupta $16,74 \pm 4,71 \mu\text{g/mL}$ bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Obez hipertansif bireylerde ortalama adiponektin düzeyi $7,51 \pm 2,12 \mu\text{g/mL}$ ve obez normotansif sağlıklı bireylerde $13,28 \pm 2,07 \mu\text{g/mL}$ olarak saptandı. Bu iki grup arasında da istatistiksel farklılık vardı ($p < 0,05$). Ayrıca obez hipertansif olguların ve obez normotansif sağlıklı bireylerin adiponektin düzeyleri, non-obez hipertansif ve non-obez normotansif bireylere göre

daha düşüktü ($p<0,05$).

Hem obez hipertansif hem de nonobez hipertansif grupta serum adiponektin düzeyleri ile bel çevresi, VKİ, açlık kan şekeri, sistolik-diastolik kan basıncı, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), hs-CRP ve mikroalbüminüri ölçümleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$). Ayrıca obez hipertansif grupta adiponektin ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak; esansiyel hipertansiyonda mikroalbüminüri ve yüksek hs-CRP değerleri, adiponektin düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır, bu durumun da yaygın aterosklerozu gösterebileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, esansiyel hipertansiyon, obezite, hs-CRP, mikroalbüminüri

SUMMARY

Essential hypertension is blood pressure that is consistently higher than normal when no cause for the high blood pressure can be found. There are no identifiable causes of essential hypertension, but there are several factors that can increase blood pressure, such as stress, obesity, smoking, alcohol use, a diet high in salt, heredity, gender, age and race.

Hypertension and obesity are major changeable risk factor in atherosclerosis. Recent experimental and human studies have shown that hypertension is associated with systemic inflammation, and endothelial dysfunction. In addition to being a marker of inflammation, recent evidence suggests that high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) may participate directly in the development of atherosclerosis. Adiponectin which is secreted from adipose tissue, is an anti-inflammatory cytokine with a regressive and protective effect on atherosclerosis.

In the present study, we examined serum adiponectin levels in essential hypertension, and investigated relationship between adiponectin levels and hs-CRP, microalbuminuria, and biochemical parameters in essential hypertension.

Included were 48 essential hypertension (obese hypertensive 24, non-obese hypertensive 24) patients who presented in the Cumhuriyet University Faculty of Medicine Internal Diseases Polyclinic between June 2006 and March 2007, as well as 32 healthy (obese normotensive 16, non-obese normotensive 16) individuals.

Oral consent was obtained, physical examinations were conducted and demographical characteristics and body mass index (BMI), waist circumference, were recorded. In addition to routine blood chemistry, hs-CRP, microalbuminuria, and adiponectin levels were noted. Adiponectin was examined using the ELISA method.

The Mann Whitney U test, Khi-kare test, Correlation analysis, and Independent simple t-test were used in the evaluation of data.

The mean adiponectin level was $9,82 \pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ in non-obese hypertensive cases and $16,74 \pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ in the healthy non-obese normotensive cases; the difference between the two was statistically significant ($p < 0,05$). The mean adiponectin level was $7,51 \pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ in obese hypertensive individuals and $13,28 \pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$ in the healthy obese normotensive group, the difference there in

being statistically significant ($p < 0,05$). In addition to adiponectin level to be found low in obese hypertensive cases and healthy obese normotensive individuals than healthy non-obese normotensive individuals and non-obese hypertensive cases ($p < 0,05$).

Non-obese hypertensive cases and obese hypertensive cases in adiponectin levels correlated negatively with systolic-diastolic blood pressure, BMI, waist circumference, fasting blood sugar, microalbuminuria, hs-CRP, total cholesterol, and LDL-cholesterol levels ($p < 0,05$). In contrast obese hypertensive cases in adiponectin levels correlated positively with HDL-cholesterol levels ($p < 0,05$).

In conclusion, microalbuminuria is accompanied by decreased adiponectin and increased hs-CRP levels in the setting of essential hypertension, and reflecting diffuse atherosclerotic process.

Keywords: Adiponectin, essential hypertension, obesity, hs-CRP, microalbuminuria

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE-I:** Angiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AMP: Adenozin monofosfat
AMPK: 5'-AMP-activated protein kinase
Apo A-I: Apolipoprotein A-I
Apo B: Apolipoprotein B
Apo E: ApolipoproteinE
ARB: Angiotensin Reseptör Blokeri
ASP: Asilation- stimüle edici protein
c-AMP: c-adenozin monofosfat
CRP: C-reaktif protein
DKB: Diastolik kan basıncı
DM: Diabetes Mellitus
E- selektin: Endotel-lökosit adhezyon molekülü
EHT: Esansiyel Hipertansiyon
ELİSA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
G-6-P az: Glukoz-6-fosfataz
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HB-EGF: Heparin binding epidermal growth faktör benzeri growth faktör
HDL-C: High Density Lipoprotein-C
Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
HOMA: Homeostasis model assesment
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-I
IFN- α : İnterferon alfa
IGF-1: İnsulin-like growth factor
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1
KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-C: Low density Lipoprotein-C
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MAÜ: Mikroalbuminüri
NF α -B: Nukleer Faktor α -B
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral glikoz tolerans testi
PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitör-1
PDGF: Platelet derive growth factor
PDGF-BB: Platelet derived growth factor-BB
PEPCK: Fosfoenol pirüvat karboksi kinaz
PG F2 α : Prostaglandin F2 α
PG I2: Prostaglandin I 2
PI-3K: Fosfotidil inozitol 3-kinaz
PPAR- α : Peroxisome proliferator-activated receptor- α
PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ
S: Standart Hata
SKB: Sistolik kan basıncı
T3: Tri-iyodotironin
T4: Tetra-iyodotironin
Tg:Trigliserit
TGF- β : Transforming growth faktör- β
Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
Tip 1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus
TKŞ: Tokluk kan şekeri
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
TZD: Tiazolidinedionlar
ÜA: Ürik Asit
X: Ortalama
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
VCAM-1:Vasküler adezyon molekülü-I
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

SAYFA

Tablo 4. 1: Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımları	36
Tablo 4. 2: Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin yaş, bel çevresi VKİ, SKB ve DKB değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. 3: Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları.....	38
Tablo 4. 4: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin sigara içme durumlarına göre dağılımları.....	38
Tablo 4. 5: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, MAÜ, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4. 6: Nonobez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4. 7: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, AKŞ, hs- CRP, MAÜ ve adiponektin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4. 8: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, MAÜ ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4. 9: Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.10: Gruplarda hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg/L) ve yüksek ($\geq 7,5$ mg/L) olan bireylerin sayısal ve yüzde olarak dağılımları.....	43
Tablo 4. 11: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, sigara içen ve içmeyen bireylerinin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması	

.....	44
Tablo 4. 12: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunan bireyleri ile bulunmayan bireyleri arasında adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4. 13: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, ailelerinde KVH öyküsü bulunan bireyleri ile bulunmayan bireyleri arasında adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4. 14: Obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve Hs-CRP değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması.....	46
Tablo 4. 15: Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması.....	47
Tablo 4. 16: Obez hipertansif grupta ve nonobez hipertansif grupta hs-CRP değeri 0-7,4 mg /L arası olanlarla 7,5 mg/ L ve üzeri olanların ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4. 17: Gruplardaki kadın ve erkek bireylerin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4. 18: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin adiponektin değerlerinin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, Tg, T.Kol, HDL-C, LDL-C, AKŞ, hs- CRP ve MAÜ değerlerine göre korelasyon katsayılarının karşılaştırılması.....	50

ŞEKİLLER

	<u>SAYFA</u>
Şekil 2. 1: Adiponektin domain yapısı	4
Şekil 2. 2: Adiponektinin yüksek moleköl ağırlıklı oligomer yapısı	5
Şekil 2. 3: Karaciğer dokusunda adiponektin reseptörleri.....	6
Şekil 2. 4: Adiponektin sekresyon modeli	8
Şekil 2. 5: Adiponektinin antienflamatuvar ve antiaterojenik etkileri.....	13

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik damar hastalıkları batılı toplumlarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında sayılmaktadır (1–4). Hipertansiyon (HT) ise obezite, dislipidemi ve diabetes mellitus (DM) ile birlikte aterosklerozun majör risk faktörlerindedir. HT, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskini iki kat arttırmaktadır (1–6). Bu risk faktörleri insülin direnci ile yakın ilişki içerisinde (6–10). HT, damarların intima ve media tabakalarının kalınlaşmasına neden olarak difüzyon mesafesini arttırmakta ve hipoksiye yol açmaktadır. Bu durum damar duvarında serbest oksijen radikallerinin oluşumunu arttırmakta ve oksidatif strese neden olmaktadır. Oluşan serbest radikaller de inflamatuvar hücre göçünü tetiklemektedir (9). Sonuçta oluşan ateroskleroz kompleks ve multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Çoğu zaman da HT karşımıza; obezite, dislipidemi, DM, sedanter yaşam ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile birlikte çıkmaktadır (11).

Yağ dokusu vücuttaki en büyük enerji kaynağıdır ve endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır. Yağ dokusundan leptin, resistin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), adiponektin, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming growth faktör- β (TGF- β), anjiotensinojen, asilation- stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), prostoglandin I2 (PGI2) ve prostoglandin F2 α (PGF2 α) gibi çok sayıda protein salgılandığı bilinmektedir (12).

Adiponektin başlıca beyaz adipoz dokudan sentez edilmekte ve serumda yüksek konsantrasyonlarda (2–30 mikrogram/mililitre) bulunmaktadır (13).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte özellikle endotelyal hücreler ve makrofajlar üzerinde antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir (14,15). Adiponektinin, aterosklerozun erken döneminde koruyucu rolü vardır (16). Hipertansiyonda yapılmış olan klinik ve

deneysel çalışmalar, plazma adiponektin seviyesinin; vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol (T. Kol), trigliserit (Tg), açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, apolipoprotein B (apo B) ve apolipoprotein E (apo E) ile negatif; HDL-C (yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol) ve apolipoprotein A-I (apo A-I) ile pozitif korele olduğunu göstermiştir. Ayrıca, erkek cinsiyette, obezitede, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM)'ta, HT'de ve KVH'de serum adiponektin seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (14–20). Adiponektin düzeylerinin yaşla pozitif korele olduğunu gösteren çalışmaların yanında (21,22), negatif korelasyonunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (23).

Hipertansiyonda serum adiponektin düzeyini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte; biz bu çalışmamızda, hipertansif olgulardaki adiponektin seviyelerinin AKŞ, HDL-C, LDL-C (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol), hs-CRP (yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein), VKİ, mikroalbuminüri (MAÜ), ailesel DM öyküsü, ailesel KVH öyküsü ve aktif sigara içiciliği gibi faktörlerle de olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Adiponektin

Yağ dokusu vücuttaki en büyük enerji kaynağıdır. Bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda yağ asitleri şeklinde hızla dolaşıma geçebilecek Tg halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden salgılanan hormonlar, sitokinler ve yağ asitlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilmektedir. İnsülin, adrenalın, noradrenalın ve kortizon gibi maddeler yağ hücrelerine etki ederek yağ hücrelerinin fonksiyonunu düzenlerler. Yağ dokusu endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır (12) ve buradan salgılanan proteinler topluca adipositokinler olarak adlandırılmaktadır (24).

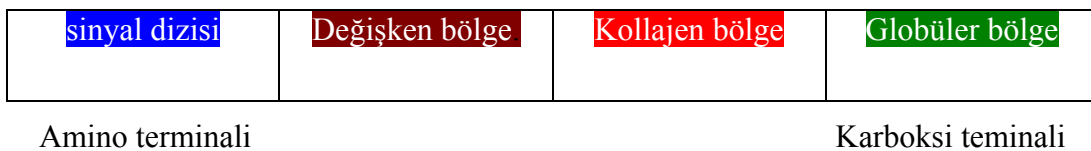
Adiponektin, adipoz dokuda bol miktarda bulunan “gene transcript 1 (apM1)”in gen ürünüdür (25). Esas olarak beyaz adipoz dokudan sentez edilir. Adiponektin de leptin gibi farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilmektedir (18). Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla olmaktadır (26). Adiponektin; Gelatin binding protein of 28 kDa (GBP–28), Adipose most abundant gene traskript 1 (APm1) , AdipoQ ve Adipocyte comlement–related protein of 30 kDa (Acrp30) gibi değişik isimlerle de tanınmaktadır (18,27,28).

Adiponektin başlıca beyaz yağ dokudan sentez edilir ve serumda yüksek konsantrasyonlarda (2–30 mikrogram/mililitre) bulunur. Bu miktar, dolaşımdaki diğer majör hormonların konsantrasyonlarından 10^3 kat ve diğer yaygın inflamatuvar sitokinlerden ise 10^6 kat daha yüksektir (13). Adipoz doku tarafından sentez edilip salgılanan fizyolojik aktif polipeptitlerden biri olan adiponektinin son birkaç yıl içerisinde fonksiyonları daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Adiponektinin, hayvan ve insanlarda insülin duyarlı dokularda glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığında artma ve glikoz düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır (26,29).

2.1.1 Adiponektin Yapısı

İnsan adiponektin geni 3q27 kromozomu üzerindedir ve üç ekson ile iki introndan kodlanır. 244 aminoasitten oluşan bu proteinin; amino terminali olan N terminal sinyal dizisi bölgesi, kısa bir değişken bölge, kollojen bölge ve karboksi terminali olan globüler bölge olmak üzere 4 bölümden oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2. 1).

Adiponektin, tip 8 ve tip 10 kollagenlerle ve özellikle kompleman komponenti olan C1q ile yapısal olarak büyük bir benzerlik göstermektedir. C terminal bölümünün üç boyutlu yapısı da TNF- α ile büyük benzerlik göstermektedir (18,28).



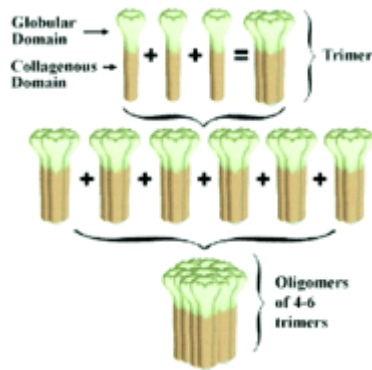
Şekil 2. 1: Adiponektin domain yapısı (18)

Adiponektin 8 izoform oluşturacak şekilde posttranslasyonel glikolizasyon ve hidroksilasyona uğrar. Bu izoformlardan 6'sı glikolizedir ve fonksiyonel analizlerde glikolize memeli adiponektininin, insülin duyarlılığını artırmada rekombinant teknoloji ile üretilen non-glikolize bakteri ürünlerinden daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler adiponektinin optimal biyolojik aktivitesini kazanabilmesi için post-translasyonel modifikasyona uğraması gerektiğini göstermektedir.

Adiponektinin temel yapısı trimerler üzerine kuruludur. 3 tane monomer, globüler domain aracılığı ile bir araya gelerek trimeri oluşturur. 4 ya da 6 tane trimer, kollajen domainler aracılığı ile kovalent olmayan bir şekilde bağlanarak plazmada dolaşan yüksek molekül ağırlıklı oligomeri oluşturur (26) (Şekil 2. 2).

Adiponektinin diğer bölgelerinin yanısıra N terminal bölgesinin bilinen hiçbir proteinle benzerliği yoktur. Bilindiği gibi C1q ve TNF- α , inflamasyon, immün sistem ve aterosklerozda oldukça önemli rol oynarlar. Son dönemde yapılan çalışmalarda adiponektinin C terminal globüler bölgesinin ateroskleroz gelişiminden koruyucu rolü olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu etkiyi ise TNF- α 'nın etkisini göstermesini önleyerek gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (30). Adiponektinin dolaşıma verildikten sonra proteolitik olarak ayrıldığı düşünülmektedir. Bu sonuca, hem fare hem de insan kanında bulunan 27 kDa

ağırlığındaki ve C-terminalini içeren bölgenin bulunduğu daha küçük molekülün saptanması ile varılmıştır. Bu ayrılma sonucunda oluşan ürünün biyoaktif özelliğinin daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yapılan diğer çalışmalarda bu doğrulanamamıştır (31).

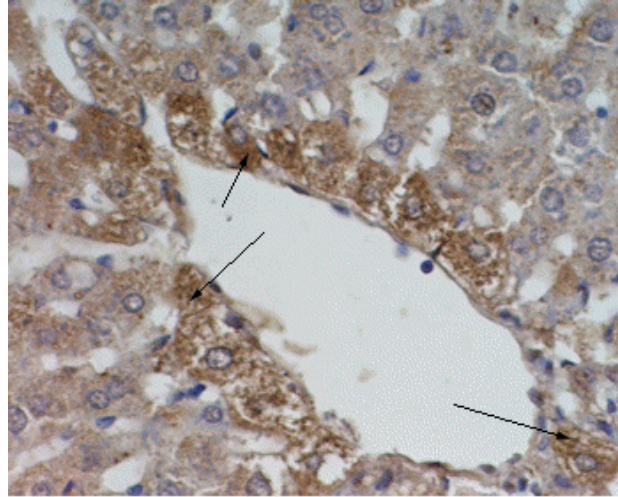


Şekil 2. 2: Adiponektinin yüksek molekül ağırlıklı oligomer yapısı (18).

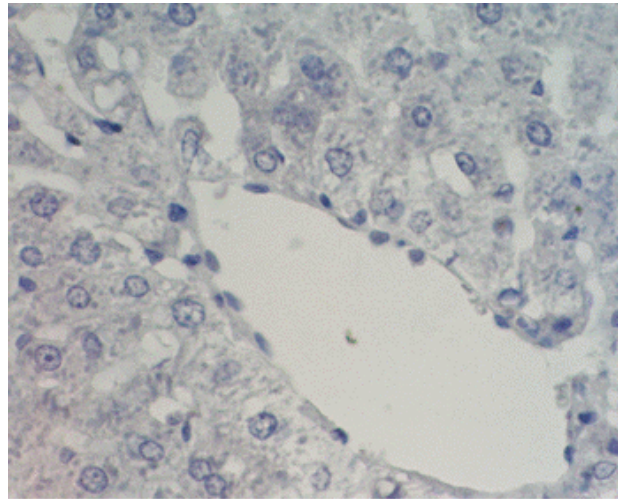
Adiponektinin şu ana kadar tanımlanan iki adet reseptörü bulunmaktadır. Bunlar AdipoR1 ve AdipoR2'dir. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlere sahiptir ve PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α), AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterirler. AdipoR1 başlıca çizgili kastan ekspresyon eder ve globuler forma yüksek affinite, tüm adiponektine ise düşük affinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerden ekspresyon eder ve her iki adiponektin formuna da benzer affiniteye sahiptir (26,32) (Şekil 2. 3).

Adiponektinin etkileri, rekombinant adiponektin ürünleri kullanılarak doku ve hücre düzeyinde çalışılmış ve son birkaç yıl içerisinde işlevleri daha net anlaşılmasına başlanmıştır. Adiponektinin insan ve hayvanlarda, insülin duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adiponektin verilmesi, insülin duyarlılığında artma ve glukoz düzeylerinde azalma ile sonuçlanır (13,18,26,28,29,33). Rodentlere adiponektin verilmesi ile iskelet kasında insülin reseptörlerinin insülin uyarımlı tirozin fosforilasyonunun artırıldığı gösterilmiştir (29). Daha sonra yapılmış bir çalışmada insanlarda da buna benzer bir sonuç alınmıştır (13).

Adiponektinin yıkımı hakkında çok fazla bilgi bulunmamakla birlikte ilerlemiş böcek yetmezliği olan hastalarda adiponektin düzeyinin artışı, böbreklerin adiponektin yıkımında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (34).



Rat liver tissue was stained by Anti-Adiponectin Receptor 2 (4-39) (Human) Purified IgG (Catalog No.: G-001-43)



Rat liver tissue was stained by Pre-immuno Purified IgG (negative control)

Şekil 2. 3: Karaciğer dokusunda adiponektin reseptörleri (29)

2.1.2 Adiponektin'in Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması

Obezitede ve lipodistrofi durumlarında, gelişmiş insülin direnci durumlarında adiponektin düzeyleri düşük bulunur ve bu durumlarda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. Yapılan bir çalışmada insülin dirençli lipoatrofik farelere tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken her iki hormonun aynı anda verilmesi insülin direncini tamamen normale getirmiştir (29).

İskelet kası ve karaciğerde glikoz kullanımının ve yağ asidi oksidasyonunun adiponektin tarafından uyarılması 5'-AMP kinaz aracılığı ile oluşabilir. 5'-AMP aktif

protein kinaz'ın glikoz ve lipid metabolizmasında ve enerji harcanımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına inanılır. 5'-AMP kinaz üzerine adiponektinin doku-spesifik etkisi son yıllarda gösterilmiştir. Yamauchi ve ark. (35)'nın fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada adiponektinin hem iskelet kası hem de karaciğerde 5' AMP kinaz'ı aktive ettiği gösterilmiştir. İskelet kasında, adiponektinin hem globüler hemde tam boy formları 5'-AMP kinazı aktive etmekteken, karaciğerde adiponektinin sadece tam boy formları 5'-AMP kinazı aktive etmektedir. Ek olarak adiponektin, hücrelerde glukoneojenik enzimlerden fosfoenolpiruvat karboksikinaz (PEPCK) ve glukoz-6-fosfataz (G-6-P az) enzimlerinin de azalmasına neden olur (36).

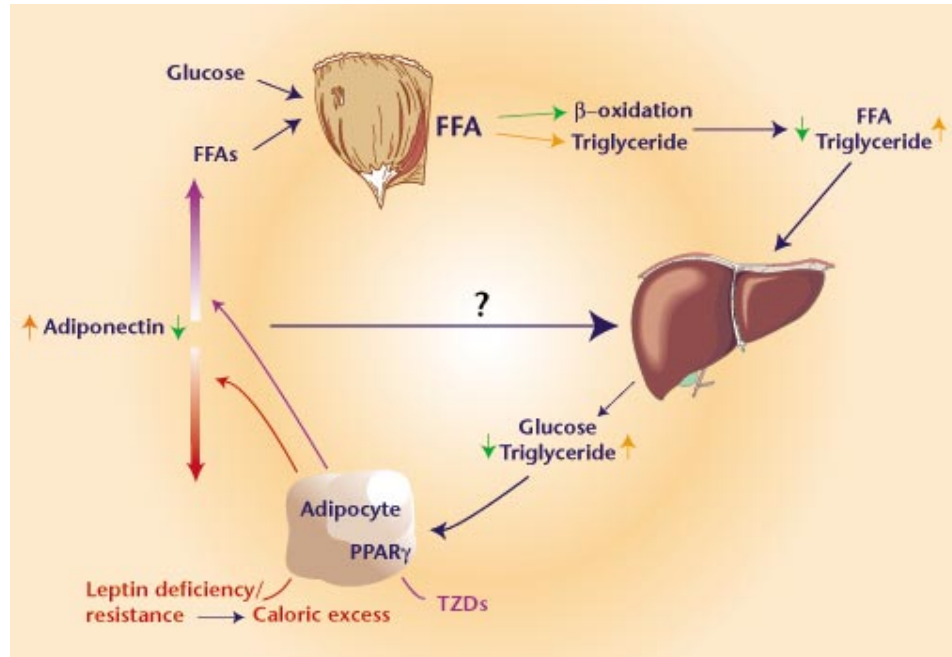
Fare iskelet kasında yapılan çalışmalarda adiponektinin, yağ asidi taşınması ve oksidasyonda rol oynayan CD36, acyl-CoA oxidase, ve uncoupling protein gibi proteinlerin gen ekspresyonunu artırarak yağ yıkılması ve artmış enerji harcamasına neden olduğu gösterilmiştir. Fare karaciğerinde ise adiponektinin düşük dozları CD36 gibi yağ asidi taşıma proteinlerinin ekspresyonunu azaltarak, karaciğere yağ asidi akışını azalttığı ve böylece karaciğer yağ asidi içeriğinde düşme ve glukoneogeneze azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (29).

Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu arttırır. Ayrıca karaciğerde glukoneogenezi inhibe edip glukoz üretimini azaltır (37,38). Adiponektin, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır (18). İzole hepatositler kullanılarak yapılan bir çalışmada adiponektinin subfizyolojik seviyelerdeki insülin düzeyi ile hepatic glukoz üretimini azaltabildiği gösterilmiş (39). Adiponektin çizgili kaslarda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (29,31) (Şekil 2. 4).

Adipoz dokudaki TNF- α ekspresyonu üzerine adiponektinin etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hormonun vasküler endotel hücrelerinde ve makrofajlarda TNF- α sekresyonunu azalttığı bilinmektedir. Eğer aynı durumun yağ dokusu için de geçerli olduğu kabul edilirse, azalmış TNF- α düzeylerinin de insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi olduğu söylenebilir. Adiponektinin insülin

duyarlılığını artırıcı etkisi; insülin reseptörü veya post-reseptörü düzeyindeki etkileşimle, artmış lipid oksidasyonu ile glukoneogenezin inhibisyonu ile ve yağ dokusunda TNF- α düzeylerinde düşüğe neden olmak suretiyle gerçekleşmektedir (40).

Adiponektin ekspresyonunun adipogenezis sırasında aktive edildiği, obezite geliştiğinde ise negatif feed-back inhibisyonla baskılandığı düşünülmektedir. Adiponektin salınımının obezitede düşük kalmasının sebebinin de bu negatif inhibisyon olduğu düşünülmektedir. Adiponektin salınımının insülin tarafından uyarılabileceği düşünülebilmektedir. Yine yapılmış olan bir çalışmada artmış TNF- α düzeylerinin, yağ dokusunda adiponektinin hem sentezini hem de salınımını azalttığı gösterilmiştir (41).



Şekil 2. 4: Adiponektin sekresyon modeli (35)

Adiponektin geninde genetik varyasyon, obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, dislipidemi, metabolik sendrom, KVH, HT, seks hormonları (androjen, testosteron), oksidatif stres ve karbonhidrattan zengin diyet adiponektin seviyelerini azaltırken; Tiazolidinedionlar(TZD), anjiyotensin-converting enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kilo kaybı ise adiponektin seviyelerini artırmaktadır (42). Adiponektinin serum konsantrasyonu açlıkta daha yüksek seviyelerde iken yemeklerden sonra düşmektedir (18).

Obezlerde, esansiyel hipertansiyonu olanlarda ve diyabetiklerde kontrol gruplarına kıyasla serum adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuş. Bunlara ek olarak KAH olanlarda serum adiponektin düzeyleri daha da düşük bulunmuş (43,44). Fasshaauer ve ark. (45), in-vitro ortamda β -adrenerjik agonistlerden isoproterenol kullanmak suretiyle adiponektinin mRNA ekspresyonunun %75 oranında azaldığını bulmuşlar. İsooproterenol'ün bu inhibitör etkisi, β -adrenerjik antagonistlerden propranolol ile geriye dönmekteymiş.

Adiponektinin, erkeklerde kadınlara oranla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar (19,46,47) olduğu gibi cinsiyetle ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar (48,49) da mevcuttur. Lanfranco ve ark. (50)'nın primer ve sekonder hipogonadizimli erkek olgularda yaptıkları bir çalışmada, serum adiponektin seviyesi ile testosteron seviyesi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu gösterilmiş. Benzer şekilde bir diğer çalışmada da, erkek bireylerde kadınlara oranla daha düşük adiponektin seviyeleri olduğu bulunmuş ve bunun sorumlusunun da androjen hormonları olabileceği düşünülmüş (26). Sonuçta plazma adiponektin düzeyleri kompleks bir hormonal kontrol altındadır.

Yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyalize giren hastalarda adiponektin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuş. Ayrıca bu hastalardan kardiyovasküler olay geçirmiş olanlarda geçirmemiş olanlara göre daha düşük adiponektin seviyeleri olduğu tespit edilmiş. Kardiyovasküler nedenlerle ölüm insidansının, adiponektin düzeyi düşük olan renal yetmezlikli hastalarda arttığı da bu çalışmada ayrıca rapor edilmiş (34).

Adiponektin düzeyleri kişilerin etnik yapısıyla da ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, ırksal açıdan bakıldığında, aynı VKİ'ye sahip Kafkas ırkından olan bireylerde, Pima-indian ırkından yerlilerden daha yüksek adiponektin düzeyleri olduğu tespit edilmiş (49). Farklı ırklarda adiponektin düzeyi farklılıklarını araştıran bir başka çalışmada, VKİ ayarlanmış gruplar kıyaslandığında Kafkas ırkından olan bireylerde Indio-Asyalılara göre daha yüksek serum adiponektin düzeyleri tespit edilmiş (51).

Klinik çalışmalarda düşük adiponektin düzeylerinin aterojenik lipit profili ile yakın ilişkili olduğu saptanmış. Plazma adiponektin düzeyleri insülin, AKŞ, Tg ve VKİ değerleri ile negatif yönlü bir korelasyon gösterirken, HDL-C ile pozitif yönlü

korelasyon gösterir (17,20,43). Adiponektin düzeyleri ayrıca vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla da negatif yönlü korelasyon gösterir (22,49).

Adiponektin, leptinin etkilerine ters olarak in vitro ortamda miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder. B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (14,52). Bu şekilde hematopoez ve immunité üzerine de önemli etkiler gösterir. Sağlıklı normal olgularla yapılan bir çalışmada, adiponektinin serum serbest T4 (tetra-iyodotironin) düzeyleriyle direkt ilişkili olduğu, ancak T3 (tri-iyodotironin)'ün adiponektin gen ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan bir diğer çalışmada ise tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (53-55). Emzikli kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşmesi, prolaktinin adiponektin seviyeleri üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bromokriptin ise uyarıcı özelliktedir. Yine soğuğa maruz kalınması, adrenaektomi ve IGF-1 adiponektin düzeyini arttırmaktadır (54,46). Adiponektin gen ekspresyonuna etkili diğer faktörlerden olan glukokortikoidler, β -adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektin düzeylerini azaltmaktadır (57). Glukokortikoidler ve katekolaminlere bağılı gelişen insülin direncinde, bu hormonlara bağılı gelişen adiponektin üretim ve ekspresyonundaki azalma sorumlu olabilir (13).

Adiponektin üretimi PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) agonistleri ile uyarılabilmektedir (58,59). TZD'lerin hem in vivo hemde in vitro olarak adiponektin mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada 6 ay kadar roziglitazon tedavisi alan hastalarda plazma adiponektin seviyelerinin iki kat arttığı izlenmiştir (60). İnsülin direnci olmayan kişilerde yapılan bir diğer çalışmada, iki hafta boyunca roziglitazon tedavisi verilen bu bireylerde, plazma adiponektin seviyelerinin %130 oranında arttığı gözlemlenmiştir (61).

Adiponektinin sentez ve sekresyonu, pek çok mekanizma ile kontrol edilmektedir. İnsülinin adiponektin ekspresyonuna olan etkisi üzerine birçok araştırmacının değişik görüşleri bulunmaktadır. Örneğin bir çalışmada, 3T3-L1 adipositler kısa bir süre insülinle temas ettirildiğinde adiponektin ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (28), Diğer bir çalışmada da uzun süreli

insülinle temas sonrası adiponektinin azaldığı gösterilmiş (34). Tüm bunlar dikkate alındığında insülinin, adiponektin regülasyonunda önemli bir yeri olduğu kaçınılmazdır. Yapılan bu çalışmalar, insülinin hem dozunun hem de ortamda bulunma süresinin, adiponektinin regülasyonunda belirleyici rolü olabileceğini ortaya çıkarmıştır (57).

Adiponektin, insülin etkisinin bir mediyatörüdür. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda adiponektin ve sistemik insülin duyarlılığı arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu saptanmış (29,61,62). Yapılan çalışmalarda Tip 1 ve Tip 2 DM'li deney hayvanlarına adiponektin uygulaması, insülin düzeylerinde belirgin bir azalma ile sonuçlanmış. Adiponektinin etki mekanizması muhtemelen bir transkripsiyonal düzenleme şeklindedir ve Coombs TP. ve ark. (36)'nın çalışmasında olduğu gibi glukoneojenik enzimlerden PEPCK ve G-6-P az enzimlerinin azalması ile ilişkilidir. Yine, insülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir (58,59,63). Adiponektin düzeyleri ve insülin direnci arasındaki bağlantı daha önce bahsedildiği gibi TZD uygulamaları ile de doğrulanmaktadır. Bazı araştırmacılar adiponektinin, Tip 2 DM'li bireylerde insülin direnci için uygun bir marker olduğunu ileri sürmüşlerdir (62).

Adiponektin düzeyleri; açlık plazma insülin konsantrasyonu, oral glikoz tolerans testi (OGTT)'nin 2. saatindeki kan şekeri, T.Kol, Tg, ürik asit (ÜA), AKŞ, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve LDL-C düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-C düzeyiyle ise pozitif yönlü bir korelasyon gösterir (43,49,64,65).

Matsubara M.ve ark.(20)'nin diyabeti olmayan kadın bireylerde yaptıkları bir çalışmada, kan lipidleri ile adiponektinin oldukça yakın bir ilişki içerisinde olduğu bulunmuş. Artmış adiponektin düzeylerinin HDL-C ve Apo A-I'in artmış düzeyleri ile, azalmış adiponektin düzeylerinin ise Tg, aterojenik indeks (T.Kol./HDL-C), Apo B ve Apo E'nin artmış düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bulunmuş.

2.1.3. Adiponektin ve Koroner Arter Hastalığı

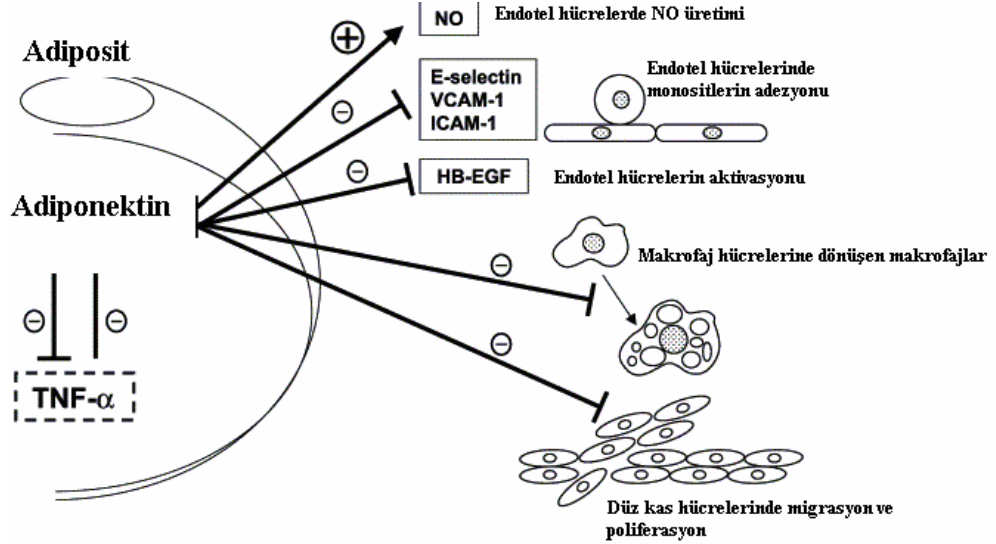
Plazma adiponektin düzeylerinin ölçülmesi koroner arter hastalığı (KAH) riskinin belirlenmesinde oldukça büyük önem taşımaktadır. Çünkü adiponektin,

inflatuar uyarılara karşı endotel hücrelerin endojen bir düzenleyicisi gibi davranmaktadır. Adiponektin aşırı inflammatuar cevapları nötralize eder. Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflammatuar özelliklere sahip olduğu yapılan birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (17,66). KAH'ı olan kişilerde plazma adiponektin düzeylerinin belirgin olarak düşük saptanması üzerine, ateroskleroz ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için in vitro ve in vivo ortamda birçok deneysel çalışma yapılmış ve gözlemlenmiştir. İnsan aortik hücre kültürlerinde laboratuvar ortamında gerçekleştirilen bir çalışmada, ortama fizyolojik dozlarda (5–25µg/mL) adiponektin verildiğinde, TNF-α tarafından indüklenen monosit adezyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca ortamdaki adiponektin dozuna bağımlı olarak endotel-lökosit adezyon molekülü (E-selektin), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi aterosklerozda yeri olan moleküllerin yüzey ekspresyonunun inhibe olduğu da gözlemlenmiştir (17).

Okamoto Y. ve ark.(66)'nin yapmış oldukları deneysel bir çalışmada, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikimlerinin gösterilebilmesine karşın, sağlam damar bölgelerinde bu birikim gösterilememiştir. Adiponektin, damarların intima tabakasında kollojen 1, 3 ve 5'e özgün olarak bağlanıp özellikle hasara uğramış damar duvarlarında birikir. Bu açıdan adiponektinin, zedelenmiş damarların tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir.

Adiponektin, TNF-α ve benzeri sitokinlerin makrofajlardan salınımını baskılar (18,67). Adiponektin, "sınıf A makrofaj scavenger reseptör" inhibisyonu yolu ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe eder. Ayrıca damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu önler ve migrasyonunu engeller (67). PDGF-BB (platelet derived growth factor-BB)'ye direkt bağlanarak PDGF-BB ile uyarılan çizgili kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu da baskılar. Yapılan çalışmalarda, TNF-α ile uyarılmış endotelial hücrelerde HB-EGF (heparin binding epidermal growth faktör benzeri growth faktör)'nin ekspresyonunun adiponektin tarafından baskılandığı gösterilmiştir (68). Bu in vitro çalışmalar, adiponektinin endotelial hücreler üzerine doğrudan etki göstererek anti-aterosklerotik bir faktör gibi davranabildiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, adiponektinden yoksun farelerin mekanik olarak hasara uğratılmış arter duvarlarında, çizgili kas

hücrelerinin artışı ve şiddetli intimal kalınlaşma gösterilmiş. Sonrasında adiponektin desteği yapılan bu farelerde, arterial intimal kalınlaşmanın düzeldiği gözlemlenmiş (69) (Şekil 2. 5).



Şekil 2. 5:Adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri (70).

Adiponektin, endotelyal hücrelerden nitrik oksit (NO) üretimini artırır ve anjiyogenezisi uyarır (71). Bu etkilerine, insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör alfa B (NF α -B) yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (71,72). Adiponektin, inflamatuvar cevabı kapsayan bir transkripsiyon faktörü olan NF α -B'nin sinyalini kısmen c-AMP bağımlı bir yolla düzenler. Bu nedenle adiponektinin intrasellüler bir sinyal molekülü olduğu ileri sürülmüştür (68). TNF- α düzeylerinin artması, adiponektinin hem ekspresyonunu hem de sekresyonunu azaltır (41). Aterosklerozun düzeltilmesi class A scavenger reseptör ve TNF- α 'nın azalan ekspresyonu ile ilişkilidir (30). Adiponektin, aterosklerozu geriletan bir antiinflamatuvar sitokindir ve ateroskleroz üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır (16,33,46).

Jansson PA. ve ark. (73) tarafından yapılan bir çalışmada, adiponektin seviyeleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters yönlü bir ilişki elde edilmiş. Endotel disfonksiyonunun göstergelerinden biri olan reaktif hiperemi sırasındaki ön kol kan akımı, adiponektin seviyeleri ile ilişkili bulunmuş (74). Adiponektin vasküler düz kaslarda depolanıp damar duvarını KAH riskine karşı

korumaktadır (75,76).

Plazma adiponektin düzeylerinin, insüline direnç görülen bazı durumlarda azaldığı rapor edilmiş. Tip 2 DM, obezite, KAH ve EHT’da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuş (49). Plazma adiponektin düzeyleri KAH’ı olan diyabetik kişilerde KAH’ı olmayan diyabetik kişilere göre daha düşük bulunmuş. Bu durum, adiponektinin antiaterojenik birtakım özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (17,43).

2.1.4. Adiponektin ve Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, DM ve HT ile yakın ilişki içerisinde bulunmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KVH için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (77). Yamauchi T. ve ark. (29) tarafından yapılan bir çalışmada adiponektinin insülin duyarlılığını arttırdığı ortaya koyulmuştur. İnsan çizgili kaslarında yapılan çalışmalarda, adiponektinin insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (78).

HT’ye %30–50 oranında insülin direncinin eşlik ettiği bildirilmiş ve birçok çalışmada kan basıncı ile açlık plazma insülin düzeyi arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi birarada bulunmaktadır ve hiperinsülineminin, sodyum retansiyonuna neden olarak sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırdığı, artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (10,45,77).

Yağ dokudan salınan TNF- α ’nın insülin direnci ile olan ilişkisi ve obezitede artmış TNF- α düzeyleri, daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (79). Adiponektin, insülin etkisinin bir mediyatörü olup yapılan çalışmalarda sistemik insülin duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir (29,61). Sonuç olarak plazma adiponektin düzeylerinin insüline direnç görülen bazı durumlarda azaldığı ortaya koyulmuştur. Bunlar arasında Tip 2 DM, obezite ve KAH sayılabilir. Adiponektin düzeyleri hiperinsülinemi ve insülin direncinin derecesi ile ilişkilidir (49). Bu nedenle kimi araştırmacılar adiponektinin Tip 2 DM’li kişilerde insülin direnci için uygun bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (61).

Tip 2 DM’de adiponektin düzeylerinin azalmasına yol açan olası mekanizma, hiperinsülinemi gelişmesidir. Tip 2 DM’li olguların adipositlerinde insülin uyarımlı ve “insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)” ile ilişkili “fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI-

3K)” aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (80). Tip 2 DM’li hastalarda adiposit PI-3K aktivitesindeki azalma muhtemelen adiponektin düzeylerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (33).

Tip 2 DM, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin bir sonucudur. İnsan genomunda metabolik sendrom, Tip 2 DM ve KAH için yatkınlık oluşturan ortak bir lokus tanımlanmıştır. Bu lokus, kromozom 3q27’dir. Adiponektin geninin şifresi de burada yerleşiktir (13,33). Hara K. ve ark. (81)’nin yaptıkları bir çalışmada, Japonlarda Tip 2 DM’nin artan riski ile düşük adiponektin düzeylerine neden olan genetik varyasyonlar arasındaki ilişki tanımlanmış. Adiponektin geni açısından mutasyonlu olan Japon bireylerde, hipoadiponektinemi ile ilişkili olan insülin direnci ve KAH gözlenmiş. Yapılan diğer çalışmalarda hipoadiponektinemi ile Tip 2 DM gelişimi arasında da bir ilişki saptanmış (82,83). Sonuç olarak azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 DM ve KAH gelişimini predikte etmektedir (67).

Pima yerlileri ve Caucasian toplulukları gibi, DM prevalansının yüksek olduğu toplumlarda vücut yağ dağılımı, bel-kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve tokluk kan şekeri (TKŞ) düzeylerinin, plazma adiponektin düzeyleri ile zıt ilişki içerisinde olduğu bulunmuş. Multivaryans analizlerde hipoadiponektineminin, adipozitenin derecesi ve glukoz intoleransından çok, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu saptanmış. Bu sonuçlar, düşük plazma adiponektin düzeyleri saptanan Tip 2 DM ve obezitede, insülin direnci ve hiperinsülineminin asıl belirleyici faktör olduğunu düşündürmektedir (49).

Hotta K. ve ark. (43) tarafından Tip 2 DM’li bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada adiponektin seviyeleri ile HDL-C düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon, adiponektin düzeyleri ile açlık insülini, AKŞ, Tg, HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin A1c) ve VKİ arasında ise negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş.

Rekombinant adiponektin, normal ve diabetik rodentlerde insülin sekresyonunu uyarmaksızın serum glukozunu düşürür. Adiponektin ayrıca hepatositlerde glukoz üretimini baskılayarak insülin duyarlılığını da belirgin olarak artırır. Adiponektinin glisemiyi azaltıcı etkisinin, gerçekte doğrudan karaciğer ve kastaki etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik dozlarda adiponektin enjeksiyonu ile plazmada dolaşan adiponektin düzeyi 2–3 kat artmaktadır. Glisemi düzeylerinde, ortalama 4 saat sonra anlamlı ve geçici bir düşüş yaşanmaktadır. Bu

esnada ölçülen serum insülin düzeyleri ise düşmekte veya değişmeden kalmaktadır. Dolayısıyla adiponektin, primer olarak bir insülin salgılatıcı değil, insülin duyarlılığını artırıcı bir ajandır. Daha yüksek adiponektin enjeksiyonlarının glisemi üzerine ilave bir etkisi bulunmamıştır (25).

Tip 2 DM'li bireylerde insülin direnci gelişimine paralel olarak adiponektin düzeylerinde azalma olmaktadır. Bu durum genetik olarak insülin direnci gelişimine yatkın olan rhesus tipi maymunlarda gösterilmiş. Bu maymunlarda serum adiponektin düzeylerinin açlık insülin düzeyleri ve total vücut ağırlığı ile negatif korelasyon gösterdiği, insülin duyarlılığının bir belirteci olan insülinle uyarılmış glukoz uptake düzeyiyle ise pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş. Adiponektin düzeylerinin düşmesi ile belirgin hiperglisemi oluşan bu maymunlarda, hiperinsülineminin gelişimi adiponektin seviyelerinde düşmeyi açıklayabilir gibi görünse de, Tip 2 DM'nin ilerleyen evrelerinde, insülin düzeylerinin giderek düşmesine rağmen serum adiponektin seviyelerinin yükselmediği görülmüş. Sonuç olarak adiponektin seviyelerinin doğrudan kandaki mutlak insülin düzeyinden etkilenmediği ve bu yüzden adiposit insülin ilişkisinin veya sinyal düzenlenmesinin daha önemli olduğu sonucuna varılmış (84). Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışma da Bogan JS. ve ark. (85) tarafından yapılmış. Bu çalışmada 3T3-L1 adipositlerinin adiponektin salgılayabilmesi için, insülin sinyal aktivitesinde çok önemli bir yeri olan PI-3K'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiş. Tip 2 DM'li hastaların adipositlerinde de insülin uyarımlı IRS-1 ve PI-3K aktivitesinin çok düşük olduğu bulunmuş (80).

Tip 2 DM'li bireylerin 1. derece akrabalarında yapılan bir çalışmada, plazma adiponektin ölçümlerinin normal düzeylerde olmasına rağmen, yağ dokusunda tespit edilen adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuş (86).

Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'lerin aksine serum adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış (87-89). Lindström T. ve ark. (90)'nın 2006 yılında Tip 1 DM'li hastalarla yaptıkları bir çalışmada, 10 yıldan fazla Tip 1 DM tanısı olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek bulunmuş. Bu yüksek adiponektin düzeylerinin ise DM'nin süresi ile paralel olarak

bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle olduğu ileri sürülmüş.

Tip 2 DM'de glimepid kullanımı plazma adiponektin düzeylerinde artış yaparken (91), metformin kullanımı adiponektin düzeylerini etkilememektedir (92). Bir ACE-İ olan temokapril ve bir ARB olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiş (93). Adiponektin, Tip 2 DM ve insülin direncinin tedavisinde yeni bir yol olabilir. Vücut ağırlığını artırmadan etki göstermesi, ayrıca hipolipidemik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olması adiponektinin oral antidiyabetiklere olan üstünlüğüdür (29).

Düşük plazma adiponektin düzeylerine sahip olan bireylerde ileriki yıllarda Tip 2 DM gelişiminin, yüksek plazma adiponektin düzeylerine sahip olanlardan daha fazla olduğu saptanmış (82). Epidemiyolojik bulgular, prediabetik insülin direnci gelişiminin, dolaşımdaki adiponektin düzeylerindeki azalma ile doğru orantılı olduğu yönündedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda her ne kadar insülin direnci ile düşük adiponektin düzeyi arasında ilişki olduğu bulunsa da, adiponektin düzeyindeki azalmanın bozuk metabolik durumun sebebi mi, sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır (33).

Adiponektin, Tip 2 DM ve insülin direncinin tedavisinde yeni bir seçenek olabilir. Diğer antidiyabetik ajanlara karşı bazı üstünlükleri vardır. Bu üstünlükler, fazladan hipolipidemik etkilerinin olması ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olmasıdır. Böylece aterogenez gelişimini önler ve ateroskleroza karşı koruyucu etki yapar. Ayrıca bu etkilerini vücut ağırlığını artırmadan yapar. Adiponektinin obeziteyi engelleyici özelliği de vardır. Ancak bu konu henüz insanlarda çalışılmamıştır (29). Bu sonuçlar adiponektinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasında, ayrıca damar yapısında önemli bir rol oynadığının kanıtıdır. Adiponektin, insülin etkisinin başlıca düzenleyicisi gibi gözükmektedir (33).

Yapılan çalışmalarda adiponektin sentezinin düzenlenmesinde PPAR- γ 'nın önemli bir rol oynadığı görüşü desteklenmiştir. PPAR- γ , ligand aktivitesine neden olan bir transkripsiyon faktörüdür. Çok sayıda adiposit genlerinin, ayrıca adiposit farklılaşmasının üst düzey düzenleyicisidir. TZD, PPAR- γ 'nın özgün sentetik aktivatörüdür. TZD, Tip 2 DM'li bireylerde insülin direncini ve glukoz intoleransını düzelter, insüline duyarlılığı artıran bir ajandır. TZD uygulaması, PPAR- γ 'nın aktivasyonu yolu ile insülin direncine sahip insan ve hayvanlarda adiponektin ve

adiponektin m-RNA düzeyini artırır. TZD ile PPAR- γ 'nın aktivasyonu küçük adipositlerin sayısını ve adiposit farklılaşmasını artırır. Ayrıca mevcut olgun adipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu artırır ve sonuçta adiponektin düzeyi artar (60,61,94,95)

2.1.5. Adiponektin ve Obezite

Adiponektin yalnızca yağ dokusundan salgılanmaktadır. Diğer adipositokinlerin aksine artmış adipoz doku kitlesine rağmen şişman insanlarda daha düşük seviyelerde bulunmaktadır (19). Adipogenez sırasında salgılanan bu hormonun obezitenin gelişimi sırasında bir negatif feed back inhibisyona uğradığı ve bu yüzden obezitede paradoksal olarak düşük kaldığı düşünülmektedir. Adiponektin salınımının insülin tarafından stimüle edilebildiği düşünülmektedir, yine yapılan bir çalışmada TNF- α düzeylerinin preadipositlerde adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (41). Bu yüzden, TNF- α ve diğer adipositokinlerin obezlerde artan miktarlarda eksprese edilmesi, obezlerde adiponektin üretiminin azalması için bir neden olabilir (33). Nadler ST. ve ark. (96), obezitede azalmış serum adiponektin seviyelerinin, artmış negatif geri kontrol olabileceğini speküle etmişlerdir.

Adiponektin mRNA'sı subkutan yağ dokusuna kıyasla omental yağ dokusunda daha düşük bulunmuştur ve ilginç olanı, adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan ziyade omental yağ dokusunda yapılmaktadır. Serum adiponektin düzeyleri ile intraabdominal yağ kitlesi arasındaki bu zıt yönlü ilişki, insülin direnci ve visseral yağlanma arasındaki bağlantının altta yatan nedeni olabilir (33).

Visseral adiposite, lipolizin artışı ile karakterizedir. Özellikle portal dolaşımda ve plazmada serbest yağ asitlerinde artış olmaktadır. Serbest yağ asitlerinin portal dolaşımla karaciğer içerisine akışının artması, gecikmiş insülin klirensine ve lipid sentezinin artmasına yol açar. Bu durum periferik hiperinsülinemi ve hiperlipidemiye yol açar (24). Öglisemik-hiperinsülinemik klemp çalışmaları sırasında serbest yağ asitlerinin, hepatik insülin direncini uyardığı gösterilmiştir. Glikojenoliz ve glikoneogenezin direkt uyarılmasıyla da bu durumun oluştuğu gösterilmiştir. Öglisemik bireylerde lipid infüzyonu, ılımlı olarak açlık hiperglisemisine katkı yapar (97). Visseral adiposite adiponektinin önemli

belirleyicisidir (32). Metabolik sendromlu hastalar (glukoz intoleransı, HT, dislipidemi ve insülin direncini kapsar), visseral yağlanma gösterirler. Visseral yağlanma, başlıca lipoliz ile karakterizedir. Bu durum adiponektinin, metabolik sendromda artan hepatik lipaz aktivitesi üzerine etkisinden kaynaklanabilir. Portal dolaşımdan karaciğer içerisine doğru serbest yağ asitlerinin akışını hızlandırdığından periferel hiperinsülinemi ve hiperlipidemi gelişir (33). Ayrıca serum adiponektin düzeylerinin jeneralize lipodistrofli hastalarda aşırı şekilde düşük olması, şiddetli insülin direnci ve adipoz dokunun tam olarak yokluğu ile ilişkili olabilir (29).

Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 DM'de ise azaldığı bildirilmiş (19,31,98,99). Nondiyabetik ve diyabetik Japon deneklerle yapılan limitli kohort çalışmada ağırlık kaybını takiben adiponektin değerlerinin % 42-65 oranında düştüğü tespit edilmiş. Benzer şekilde kalorik alımı %60 oranında kısıtlanmış farelerde vücut ağırlığı azalmış ve plazma adiponektin konsantrasyonu artmıştır (100). Yapılan bir çalışmada, 6 aylık egzersiz sonrası adiponektin düzeylerinde herhangi bir artış tespit edilememesine rağmen, insülin direncinde belirgin bir iyileşme olduğu gözlenmiş. Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde azalmaya yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiş (101). Obezitede kilo verildiğinde ise dolaşımdaki adiponektin düzeyleri artmaktadır (19).

Yamauchi T. ve ark. (29) tarafından yapılan bir çalışmada, ciddi insülin direnci olan lipoatrofik farelere adiponektin verilmesinin hiperglisemi ve hiperinsülineminin azalmasına yol açtığı izlenmiş. Adiponektin düzeyleri, insülin direncinin yanı sıra, enerji ayarlaması ve vücut ağırlığıyla da ilişkilidir. Yağ oranı yüksek diyetle beslenen farelere adiponektin verilmesi, kilo alım hızını ve yağ dokusunun artışını yavaşlatmaktadır. Bu etkisini de gıda alımını azaltarak değil, vücut sıcaklığını yükseltip enerji kaybını arttırmak suretiyle yaptığı düşünülmektedir.

Yang WS. ve ark. (102), gastrik cerrahi uygulanmış 22 morbid obez olguyu ortalama 7,7 ay izledikleri çalışmalarında, VKİ'deki %21'lik azalmaya, serum adiponektin düzeylerindeki %46'lık artışın eşlik ettiğini bulmuşlar. Bu adiponektin artışının VKİ'deki azalma ile korele olduğunu da göstermişler. Bu çalışmada insülin

duyarlılığının artışı ve sağlanan kilo kaybı ile adiponektin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Obezite, Tip 2 DM, insülin direnci ve ateroskleroz gibi klinik durumlarda adiponektin seviyelerinin düşük bulunması, bu hastalıkların tedavisinde adiponektin yerine koyma tedavisinin faydalı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Adiponektinin halen klinik kullanımda olan antidiyabetik ilaçlara göre avantajları olabilir. Lipit düşürücü ve antidiyabetik etkilerinin yanında antiinflamatuvar özellikleri ile ateroskleroz gelişimini de önlemektedir. Üstelik bu etkilerini kilo alımında artmaya yol açmadan oluşturacaktır. Adiponektinin antiobezite ilacı olarak kullanımı insanlar üzerinde henüz denenmemiştir. Ancak yapılmış bir çalışmada yüksek yağ ve şükrozla beslenen farelere her gün küçük dozlarda adiponektin verilmesinin anlamlı ve kalıcı bir kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Adiponektin tedavisinin insanlarda uygulanabilirliği için henüz yeterli klinik veri olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlara ulaşılmaktadır (31).

2.1.6. Adiponektin ve Hs-CRP

CRP (c-reaktif protein) proinflamatuvar bir medyatör gibi davranarak infeksiyonlara karşı vücut savunmasına katkıda bulunan bir moleküldür (103,104). CRP'nin plazma seviyesi, akut ve kronik uyarının neden olduğu değişik infeksiyonlarda, yanıklarda, operasyon esnasında, majör travmalarda ve diğer inflamatuvar durumlarda belirgin olarak artmaktadır (105,106).

Yakın zamana kadar sadece interlökin uyarısıyla ve yalnızca karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son yapılan çalışmalarda koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezinin yapıldığı ortaya koyulmuştur. Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeyleri, karaciğerdeki ve sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7 ile 10 kat artmış olarak bulunur (107). Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP bu lokalizasyonlarda terminal kompleman kompleksi ile birlikte görülmüştür. Ani ölüm nedeni ile yaşamını yitirenlerin aterotrombotik lezyonlarının lipid çekirdeklerinde CRP bulunduğu tespit edilmiştir (108). Ayrıca foam hücrelerinin CRP açısından pozitif boyanma gösterdikleri de tespit edilmiştir. CRP'nin kompleman sistemini aktifleyip foam hücrelerinin oluşumuna katılarak aterosklerotik

lezyon oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (109).

Hs-CRP, standart ölçüme göre 20 kat daha fazla duyarlılığa sahiptir (duyarlılık~0,2 mg/dl). Düşük yükselmeleri saptamada CRP'ye göre daha değerlidir (110,111). 0.15 mg/L düzeyine kadar inen seviyeleri bile tespit edilebilmektedir (112). Hs-CRP düzeylerinin sağlıklı değerlendirilmesi için 2 hafta arayla 2 ölçüm yapılması ve ortalamasının kullanılması önerilmektedir. Hs-CRP ölçümleri inflamasyon ya da infeksiyonu olanlarda yapılmamalıdır. 10 mg/L üzerinde olan değerler tekrarlanmalı ve yüksekliğin kaynağı araştırılmalıdır (113).

Diyabetik hastalarda hs-CRP değerleri yüksek olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda glikoz ve insülin direnci ile hs-CRP değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir (112,114,115). Ayrıca, CRP'nin Tip 2 DM gelişiminde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir prediktör olduğu ileri sürülmüştür (116). İnsülin direnci olan obez bireylerde kilo kaybı ile oluşan insülin direncinde düzelmeye paralel olarak CRP de düşme eğilimindedir. Fakat insülin direnci ve CRP arasındaki ilişki vücut kitlesinden bağımsızdır (117).

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde hs-CRP, gelecekteki kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngörmektedir (112,118). Hs-CRP 1 mg/L den az ise düşük kardiyovasküler riskten; 1–3 mg/L arasında orta kardiyovasküler riskten, 3 mg/l üzerinde ise yüksek kardiyovasküler riskten söz edilir (110).

Hs-CRP'nin endotel disfonksiyonunu yansıtan bir parametre olduğu açıktır. Çeşitli kardiyovasküler hastalık risk göstergeleri, inflamatuvar cevabı ve hs-CRP konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir (112). Hs-CRP, metabolik sendromun parametreleri olan yüksek Tg, düşük HDL-C, obezite, HT, yüksek glikoz değerleri, bozulmuş fibrinolizis ve insülin direnci ile pozitif yönlü korelasyon göstermektedir (119).

Plazma hs-CRP düzeyleri obezite ve obezite ile ilişkili olan hastalıklarla da bağlantılıdır. Bunlar arasında insülin direnci, DM ve hiperlipidemi sayılabilir. Araştırmacılar kilo kaybı ile birlikte hs-CRP düzeyinin azaldığını göstermişlerdir (120,121). VKİ ölçümü ve hs-CRP konsantrasyonları arasında pozitif yönlü bir ilişki vardır (120). Viseral ve subkutan yağ dokudan sentezlenen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler CRP artışında rol oynamaktadırlar (114,117). Sağlıklı obez kadınlarda yağ oranı düşük diyetle enerji kısıtlaması yapılarak VKİ'de azalma sağlandığında, CRP

düzeylerinde azalma gözlemlendiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla ateroskleroz riskinin kilo verme ile düşürülebileceği bildirilmiştir (122).

Hs-CRP, KAH için iyi bilinen bir belirteçtir. Son zamanlarda insan adipoz dokusunda da hs-CRP mRNA'sının ekspresse edildiği gösterilmiştir. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olan insanların subkutan yağ dokusunda CRP mRNA'sı ile adiponektin mRNA'sı arasında negatif yönlü bir korelasyon elde edilmiştir (70). Ouchi N. ve ark.(69) tarafından yapılan bir çalışmada, plazma adiponektin seviyeleri ile hs-CRP seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş. Yine aynı çalışmada ciltaltı yağ dokusunda hs-CRP ekspresyonu olduğu gösterilmiş ve hs-CRP mRNA'sı ile adiponektin mRNA'sı arasında negatif yönlü bir korelasyon elde edilmiş. Tsioufis C. ve ark. (23)'nin yapmış oldukları bir çalışmada, adiponektin seviyeleri ile hs-CRP seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmış. Hs-CRP seviyeleri ile adiponektin düzeyleri arasındaki zıt yönlü ilişkiye plazma ölçümlerinde de rastlanılır. Bu durum, ateroskleroz ve vasküler inflamasyona karşı adiponektinin koruyucu bir rolü olduğu fikrini desteklemektedir (33). Bu sonuçlar aterosklerozun erken dönemlerinde adiponektinin iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (123).

2.2. Mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri (MAÜ), standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 300 mg/L'nin altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde albuminin idrarda atılması olarak tarif edilir. Yani 30–300 mg/L/24h veya 20–200 µg/dk arası idrar albumin atılım hızı değerleri MAÜ olarak tanımlanmaktadır. Klinik proteinüri tanımı ise albumin atılım hızı değerinin, 300 mg/L/24h veya 200 µg/dk sınırının üzerinde olmasıdır. MAÜ tanısı koyabilmek için, 3 ile 6 ayı aşmayan bir zaman dilimi içinde en az 3 örnekten 2'sinde idrarla albumin atılım hızı değerinin MAÜ yayılım aralığı içerisinde (≥ 30 mg/24h) olması gerekmektedir (124–126).

MAÜ taramasında; günün ilk idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı hesaplanması ile 24 saatlik idrar veya gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanıp mikroalbumin çalışılması yöntemleri kullanılmaktadır. Laboratuvar ölçümlerinde radyoimmunoassay, ELİSA, nefelometri ve immünoturbidimetri yöntemleri kullanılmaktadır (126).

Üriner albumin atılım hızı ayakta durma ve egzersizle artar. Proteinden

zengin bir diyetle beslenen öğünde de artar. Diürezin artmasıyla üriner albumin atılım hızı artar ancak bu durum geçicidir. Yine kesin olmamakla birlikte VKİ arttıkça, erkek cinsiyette ve yaş arttıkça üriner albumin atılım hızı artar. Konjestif kalp yetmezliği, ateş, akut metabolik kontrol yetersizliği ve vajinal akıntı gibi durumlarda da üriner albumin atılım hızı artar. İdrar yolu enfeksiyonunda üriner albumin atılım hızı artabilir. Üriner albumin atılım hızının gündüzki değeri geceki değerinden yaklaşık olarak %25 daha fazladır. Üriner albumin atılım hızı bir günden diğer güne de %40–50 oranında biyolojik değişkenlik gösterebilmektedir. İlaçlardan özellikle ACE-İ ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar üriner albumin atılım hızı değerlerini azaltmaktadır (127,128).

Glomeruler bazal membranın moleküllere karşı yüksek seçiciliği iki temel mekanizmaya dayanır. Birincisi bizzat membran porlarının çaplarıdır. Diğeri ise elektriksel yönden negatif yüklü glomeruler filtrasyon bariyerinin, albumin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlamasıdır. Plazma onkotik basıncı, ultrafiltrasyon katsayısı, afferent arteriolar plazma akım oranı, transkapiller hidrotik basınç gradyanı gibi hemodinamik bazı kuvvetler de albumin gibi makromoleküllerin glomeruler kapiller duvardan geçişini etkiler (129).

Normal glomeruler işlevde glomeruldeki bazal membranın seçici geçirgenliği önemli rol oynar ve mikroalbuminüri ile bağlantılı olarak bu özellikte bozulmalar gözlemlenebilir. DM’li hastalarda uzun ömürlü doku proteinlerinin glikozillenmesi anyon kaybına, bunun sonucunda da albumin sızıntısına neden olabilir. Son zamanlarda DM’si olmayan kişilerde MAÜ ile elektriksel yük seçiciliğindeki bozulma arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu anormallikler ve vasküler permeabiliteyle ilişkili faktörlerle bağlantılı bulunmuştur. Bir hipotezde MAÜ’nün genel bir vasküler endotelial işlev bozukluğunun böbrek bulgusu olduğu savunulmakta, bunun MAÜ ile KVH arasındaki sıkı ilişkiyi de açıklayabileceği ve genetik bir temeli olabileceği ileri sürülmektedir. Sağlıklı kişilerde MAÜ’ye glomerül damarlarında daralma ve elektriksel yük seçiciliğinde azalmanın eşlik etmesi bunu desteklemektedir. Ayrıca MAÜ, sistemik vasküler albumin sızıntısı için iyi bir göstergedir. MAÜ; von Willebrand faktörü antijeni, faktör 8 hiperaktivitesi, fibrinojen ve endotelial hücre hasarı gibi faktörlerle de bağlantılıdır. Tek başına ateroskleroz da renal ve sistemik vasküler sızıntıyla bağlantılı bir etmendir. MAÜ,

aterosklerozu hızlandırmaktadır (130).

DM'de ortaya çıkan vasküler lezyonların temelinde mikroangiopati bulunmaktadır. Diabetik mikroangiopati gelişim sırasına göre, fonksiyonel ve klinik dejeneratif mikroangiopati olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel mikroangiopati hangi organa ait damarları tutarsa tutsun, permeabilite artışı ve vasküler tonus azalması ile sonuçlanır. Mikroalbuminürik diabetiklerde, elektron mikroskobu ile glomerüler ayaksı çıkıntılarının genişliğinin normalden fazla olması da bunu kanıtlamaktadır. Mikrosirkulasyondaki degeneratif değişiklikler sonucu filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar, glomerüler bazal membranın elektrik yükünde azalmaya yol açar. Böylece fonksiyonel dönemdeki mikrosirkulasyondaki permeabilite artışının neden olduğu GFR ve renal albumin atılım hızındaki artış degeneratif safhadaki glomerüler kapiller negatif yük kaybı ile daha da artmakta, bu da MAÜ'ye neden olmaktadır (131).

Tedavi edilmeyen HT'ye genellikle MAÜ ya da açık albuminüri eşlik eder. Prevalans, yaşla ve HT'nin süresi ve şiddetiyle orantılı olarak artar. Aşırı protein sızıntısı görülen HT'li hastalarda dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler eş zamanlı hastalık bulguları daha fazla görülmektedir (130). EHT'de üriner albumin atılım artışı başlıca üç yoldan gerçekleşir. Bunlardan ilki intraglomeruler basınç artışıdır. İkincisi renal glomerülde intrinsik hasar sonucunda oluşan glomeruler filtrasyon bariyerindeki değişikliktir. Üçüncüsü ise filtre edilen albuminin normal reabsorbsiyonunu önleyen tubuler işlev bozukluğudur (132–134).

Yalnızca sınırlı sayıda çalışmada üriner albumin atılım hızıyla obezite arasında bir bağlantı saptanmış olması ve çalışmaların çoğunda anlamlı bir bağlantı bulunmaması ilginç bir bulgudur. Çalışmaların çoğunda albuminüri ile Tg yüksekliği ve HDL-C düşüklüğü arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bu bağlantı diyetle ilgili faktörlerle ilişkili olabilir; bununla birlikte, lipit düzeylerindeki değişiklikler protein sızıntısında nedensel bir rol oynayabileceği gibi, lipoprotein anormallikleri doğrudan böbrek hasarına katkıda bulunarak proteinüriye yol açıyor olabilir. MAÜ ile plazma insülin konsantrasyonları arasında da benzer bağlantılar bildirilmiştir, ancak bu ilişki bütün çalışmalarda desteklenmemektedir. Bazı çalışmalarda, DM'si olmayan kişilerde MAÜ ile LDL-C ve fibrinojen yüksekliği, alkol tüketiminde artış, sigara içme ve bol yağlı beslenme arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (130).

MAÜ; sol ventrikül hipertrofisi, endotelyal işlev bozukluğu, CRP yükselmesi, PAI-1 yükselmesi, koagülasyon ve fibrinolitik profil anormalliği ile de bağlantılıdır. MAÜ, glomerullerde yapısal hasar ve tahribata yol açmaktadır (126).

2.4. Hipertansiyon

HT, toplumda sıklığı oldukça yüksek olan, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisidir (135). HT; periferik damar hastalıkları, böbrek yetmezliği, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ölümcül komplikasyonların gelişimine neden olan ciddi bir risk faktörüdür. Bu hastalıkların gelişimi kan basıncı yüksekliği ile orantılı biçimde artmaktadır (136).

HT, büyük arterlerde ölçülen kan basıncının sürekli olarak, normal kabul edilen değerlerin üstünde olmasıdır (137). HT'de kabul edilebilir kan basıncı değerleri sistolik 120 mmHg'dan yüksek ve diyastolik 80 mmHg'dan yüksek basınçtır (138). Bu seviyelerin üstündeki kan basıncı değerlerinin hedef organlarda olumsuz etkilerde bulunacağı birçok kapsamlı çalışmada kanıtlanmıştır (139).

HT insidansı yaşla artar. HT tedavisindeki gelişmelere rağmen, hastalığın etyolojisi hakkında halen çok şey bilinmemektedir. Hastaların %90-95'inde belirli bir neden yoktur ve bu hastalara EHT tanısı konur. EHT'nin ailesel yatkınlığı vardır. Ancak şişmanlık, alkol kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve tuz alımı gibi çevresel faktörler olasılıkla rol oynamaktadır. İleri sürülen patofizyolojik mekanizmalar; aşırı renal sodyum retansiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, renin- anjiotensin fazlalığı, hiperinsülinemi ve vasküler endotelde değişimlerdir (140).

Kan basıncı, birçok sayıda karmaşık ve içiçe geçmiş biyolojik sistemlerin kontrolü altındadır. Renin anjiotensinojen sistemi, kan basıncı düzenlenmesinde yer alan bir kaskad oluşturan enzimler zinciridir. Anjiotensinojen 2, renin anjiotensinojen sisteminin etkin hormonudur. HT gelişiminde vasküler tonusu, sıvı hacmini ve elektrolit dengesini düzenleyerek önemli rol oynamaktadır. Anjiotensinojen 2, AT1 ve AT2 olarak adlandırılan iki tip reseptöre bağlanarak etki eder. Anjiotensinojen 2'nin fizyolojik etkileri çoğunlukla AT1 üzerinden gerçekleşmektedir. Bu etkiler vazokonstrüksiyon, aldosteron salınımı, antidiüretik hormon sentezi, sempatik aktivasyon ve böbrek tübüllerinden tuz emilimi sayılabilir. Tüm bu etkiler, HT gelişimine neden olmaktadır (141).

HT gelişiminde en önemli etki, anjiotensinojen 2'nin arterial düz kaslar

üzerindeki direkt kontraksiyon etkisidir. Bunlara ek olarak kalp üzerindeki pozitif inotropik etkisi, kan basıncını yükseltmesinde az da olsa katkıda bulunmaktadır. Anjiotensinojen 2 aynı zamanda endotel hücrelerinde düzensizlik, medial hipertrofi ve bağ dokusunda artışa sebep olarak ateroskleroza neden olur. Anjiotensinojen 2, kalp kasında miyozitlerde büyümeye, sol ventrikül hipertrofisine ve kalp yetmezliği gelişimine sebep olur. Böbrek yetmezliği gelişimi, glomeruler dolaşım bozuklukları ve anjiotensinojen 2 ilişkisi yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (142).

Kontrol altında olmayan HT'de, çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlar, aterosklerozun hızlanması sebebiyle erken gelişir. Hipertansif hastaların %50'si koroner kalp hastalığından ve konjestif yetmezlikten, %33'ü stroke ve %10-15'i böbrek yetmezliğinden kaybedilir. HT sol ventrikül miyokardı üzerindeki gerilimi artırarak hipertrofiye neden olabilir ve koroner arterlerdeki aterosklerozu hızlandırabilir. HT'de myokard iskemisi ve infarktüsü riski ile periferik vasküler hastalık riski artar. HT ayrıca kalp yetmezliği, hemorajik veya aterotrombotik inme, nefroskleroz, aort diseksiyonu, ani ölüm, aritmi ve malign ve hızlanmış hipertansiyon gibi komplikasyonlara da neden olabilir (143).

HT; dislipidemi, obezite, DM ve sigara gibi aterosklerozun major risk faktörlerinden birisidir. Yükselmiş kan basıncı, vasküler endotelde hasar oluşturarak lipoproteinlerin damar duvarına geçişini arttırabilir (144). Bunun yanısıra yüksek kan basıncı değerleri, arterlerin intima ve media tabakalarını kalınlaştırır. Bunun sonucunda difüzyon mesafesi artar ve damar duvarında serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu serbest radikaller ise oksidatif stres oluşturup ortama inflamatuvar hücre göçüne sebep olur (11). Obezler ve Tip 2 DM'li bireylerin yanı sıra, EHT'si veya KAH'ı olan kişilerde de adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur (43).

2.5. Obezite

Obezite genel olarak vücuttaki yağ oranının anormal artışı olarak tanımlanabilir. Bu nedenle sadece vücut ağırlığının artışı, obezite ile aynı anlama gelmez. Yağ dokusunda sağlığı bozacak boyutta ve aşırı düzeyde yağ birikimi olması obezite olarak değerlendirilmelidir (145).

Obezitenin derecelendirilmesinde vücuttaki yağ oranı ile korelasyonun çok iyi olduğu bilinen VKİ kullanılmaktadır (146). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamalarına göre (146).

VKİ :	19-24,9 kg/m ²	Normal sınırlar
VKİ :	25-29,9 kg/m ²	Fazla kilolu (tombul)
VKİ :	30-34,9 kg/m ²	1. derece obez
VKİ :	35-39,9 kg/m ²	2. derece obez
VKİ :	>40 kg/m ²	3. derece obez (morbid obez)

Kısa bir süre öncesine kadar aşırı kilo ve obezitenin doğru olarak sınıflandırılması için bel/kalça oranı kullanılmakta iken şimdilerde bel çevresinin tek başına kullanılmasının abdominal yağlılık açısından daha doğru ve daha basit bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (145). Vücut yağ dağılımının şekli armut tipi (düşük bel/kalça oranı) ve elma tipi (yüksek bel/kalça oranı) olarak tanımlanabilir. Bel/kalça oranı 0,8'den küçük olduğunda obezite ile ilişkili morbiditelerin rölatif riskleri bel/kalça oranı 1'den büyük olanlara göre daha düşüktür. Erkeklerde 102, kadınlarda ise 88cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri; Tip 2 DM, HT, dislipidemi ve KAH için yüksek risk oluşturmaktadır (147). Abdominal (viseral) yağ dokusu fonksiyonel olarak subkutan yağ dokusundan farklı olup metabolik olarak aktif yağ hücrelerinden oluşmuştur. Abdominal yağ dokusundaki artış hiperinsülinemi ve insülin direnci ile çok yakından ilişkilidir. Abdominal yağlanma, obezitedeki metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların başlıca sorumlusu olarak gösterilmektedir. Bu nedenle VKİ normal olsa bile bel çevresi artmış kişiler riskli kabul edilmelidir (145).

Artmış vücut ağırlığı, sıklıkla artmış kan basıncı ile birlikte. Hipertansif hastaların en az 1/3–2/3'ü obezdir. Obezlerde ise HT görülme sıklığı 3 kat daha fazladır. Framingham çalışma verilerinde hipertansif erkeklerin %70, kadınların ise %60'tan fazlasında obezite olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışma sonuçlarına göre ideal kilonun %20 üstünde, HT görülme olasılığı 8 kat artmaktadır. VKİ arttıkça HT görülme olasılığı da artmaktadır (148).

Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede HT'nin sıvı retansiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyonlardaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (149). Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır ve sonuçta sempatik aktivite artar. Sempatik aktivite artınca: 1) Tubuler sodyum geri emilimi artar 2) Natriürezis azalır. 3) Hiperinsülinemi meydana gelir 4)

Serbest yağ asidi artar 5) Anjiotensin 2 artar 6) Hiperleptinemi meydana gelir (148).

Obez kişilerin böbreklerdeki yapısal değişiklikler sıvı retansiyonunun nedenidir. Obezlerde böbreği çevreleyen yağ dokusu renal hilusa ve böbreği çevreleyen sinuslara penetre olur. Böylece interstisyel hidrostatik basınç artar. Bu durum medullar kan akımını azaltır. Böylece tubuler kan akış hızı yavaşlar ve tubuler reabsorbsiyon artar. Obezlerde artmış intrarenal basınç ve mekanoreseptör aktivite, sempatik aktiviteyi artırır. Glomeruler filtrasyon hızı ve renal plazma akımı obez hayvan ve insanlarda zayıflara göre artmıştır. Renal sempatik aktivite artışı, renin-anjiotensin sistem aktivasyonu, renal sodyum reabsorbsiyon artışı, natriürez azalışı ve fiziksel kompresyon sonucu obez böbrekte erken dönemde korteks ve medullada yapısal ve işlevsel anormallikler karşımıza çıkar. Bu değişiklikler yalnızca HT'ye değil son dönem böbrek bozukluklarına da neden olur (149,150).

Obezite vasküler yatakta yapısal ve işlevsel bozukluk yapar. Obezitede vasküler yataktaki bozukluklara insüline bağlı vazodilatasyonda azalmanın neden olduğu kanıtlanmıştır. Obezlerde kilo vererek vasküler ve metabolik bozuklukların azalacağı belirtilmiştir. Obezlerde sıkça karşımıza çıkan uyku apne sendromu sempatik aktiviteyi artırır. Tekralayan hipoksiler kan basıncını yükseltir (148).

Antiobezite, antiaterogenik, antiinflamatuvar ve antidiabetik etkileri olan adiponektinin yağ dokusundan salgılanması azalırsa DM, KAH ve insülin direnci gelişir. Buna bağlı olarak da HT oluşabilir (151). Rezistin de artmış yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Obezlerde zayıflara göre arttığı tespit edilmiştir ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (152).

Obezite KVH riskini 4 kat, kanser ilişkili mortalite riskini 2 kat arttırmakta ve total mortalitede de 6–12 kat artışa yol açmaktadır (153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07.03.2006 tarih ve 2006–2/4 sayılı karar ile izin alınmıştır. Yapılan bu çalışma vaka kontrol gruplu, geriye yönelik analitik bir çalışmadır.

3.2. Olgu Seçimi

Bu tez çalışması Haziran–2006 ile Mart–2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine muayene için başvuran, 24 ile 64 yaş arası 40'ı erkek ve 40'ı kadın toplam 80 birey üzerinde yürütüldü. Uygun kriterleri taşıyan bireyler polikliniğe başvuru zamanlarına göre çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan her birey çalışma öncesinde çalışma hakkında kısaca bilgilendirildi ve çalışmaya katılımları için onayları alındı. Her hastaya ait bilgi ve bulgular önceden hazırlanmış standart bir muayene formuna kaydedildi.

Çalışmaya aldığımız bireylerden 2'si hasta grubu, diğer 2'si ise kontrol grubu olmak üzere toplam 4 adet grup oluşturuldu. Hasta gruplarının ilki “obez hipertansif grup” diğeri ise “nonobez hipertansif grup”tu. Obez hipertansif gruptaki bireylerin VKİ'leri 30'a eşit veya 30'dan fazlaydı ve hipertansiyonları vardı. Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ise VKİ'leri 30'dan düşük olup yine hipertansiyonları vardı. Kontrol gruplarına gelince, ilki “obez normotansif sağlıklı grup” diğeri ise “nonobez normotansif sağlıklı grup”tu. Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin VKİ'leri 30'a eşit veya 30'dan fazlaydı ve hipertansiyonları yoktu. Nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ise VKİ'leri 30'dan düşük olup hipertansiyonları yoktu.

Obez hipertansif grubun (n=24, erkek:10, kadın:14) kontrol grubu obez normotansif sağlıklı gruptu (n=16, erkek:7, kadın:9). Nonobez hipertansif grubun

(n=24, erkek:14, kadın:10) kontrol grubu ise nonobez normotansif sağlıklı gruptu (n=16, erkek:9, kadın:7) . Kontrol grubu bireyleri hasta grubu bireyelerine, yaş ve VKİ bakımından benzerdi. Kontrol grubu bireyleri hasta grubu bireyleri ile aynı coğrafi bölgede yaşayan ve kültürel olarak benzer alışkanlığa sahip olan insanlardı.

Hasta gruplarının ilki obez ve esansiyel hipertansiyonlu bireyelerden, diğeri ise nonobez ve esansiyel hipertansiyonlu bireyelerden oluşmaktaydı. Hasta grubu olarak çalışmaya aldığımız bireyelerin hiçbirisinin diyabeti yoktu. Hasta gruplarının içerisinde aktif sigara içicisi olanlar mevcuttu. Bunun yanında ailelerinde diyabet veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar da bulunmaktaydı. Hasta grubunu oluşturan bireyelerde hiperlipidemili olanların yanında olmayanlar da mevcuttu. Ancak son son 1 ay içerisinde antihiperlipidemik tedavi almış olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hasta grupları normoalbuminürik veya mikroalbuminürik bireyelerden oluşmaktaydı.

Kontrol gruplarının ilki obez bireyelerden, diğeri ise nonobez bireyelerden oluşmaktaydı. Bu bireyelerin diyabet ve hipertansiyonları yoktu. Hiperlipidemi ve mikroalbuminürileri de yoktu. Ayrıca sigara da içmiyorlardı. Ailelerinde diyabet ve kardiyovasküler hastalık öyküsü de yoktu. Tamamen sağlıklı kişilerdi.

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireyelerde kronik karaciğer ve akciğer hastalığı yoktu. Akut ve kronik böbrek yetmezliği olanlar, akut karaciğer ve akciğer hastalığı olanlar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olanlar, herhangi bir romatizmal hastalığı olanlar, hematolojik sisteme ve solid organlara ait malignitesi olanlar, alkol kullananlar, antiobezite ilacı kullananlar, geçirilmiş veya mevcut aktif tıkaçıcı damar hastalığı olanlar, ateşi ve aktif enfeksiyonu olanlar ile herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. İnflamasyon markerlarını etkileyebilecek herhangi bir hastalığa sahip olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm gruplardaki bireyelerin yaşı ve cinsiyeti kaydedilip anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez, vücut kitle indeksi $< 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise nonobez olarak değerlendirildi. Bireyelerin sigara içip içmedikleri sorgulandı. Sigara içenler, ailesinde kardiyovasküler hastalık ve diyabet öyküsü olanlar kaydedildi.

Hastalarda hipertansiyon olup olmadığının tespiti için anamnezlerinde öncelikle, antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Önceden EHT tanısı almış olanlar kaydedildi. Çalışmaya alınmaya aday olan bireylerden sekonder hipertansiyon öyküsü taşıyanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tansiyonları ölçülmeden önce, ölçümden önceki son 1 saat içerisinde tansiyonlarını yükseltebilecek sigara ve kahve türevi herhangi bir şey içip içmediklerinden emin olundu. Ayrıca ölçümden önce en az 20 dakika dinlenmiş olmalarına özen gösterildi. Oturur vaziyette en az 3 dakika ara ile 2 kez kan basıncı değerleri ölçüldü ve bu iki değerlerin ortalaması alındı. Kan basıncı 135/85 mmHg'dan fazla olanlar ile anhipertansif tedavi almakta olup da tansiyonu 135/85 mmHg'nın altında veya üstünde olanlar hipertansif hasta olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan bireylerden 12–14 saatlik açlık sonrası sabah 08 ile 09 saatleri arasında antekübital venden 12 cc kan alındı. Bu kan üç ayrı jelli vakumlu tüpe paylaştırıldı. Jelli vakumlu tüplerden birisinde bulunan serumlarla C.Ü.T.F. Biyokimya Laboratuvarında otomatik biyokimya analizörleri kullanılarak AKŞ, Tg, T.Kol, HDL-C ve LDL-C düzeyleri çalışıldı. Jelli vakumlu tüplerden diğerinde bulunan serumlarla ise C.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Laboratuvarında hs-CRP analizi yapıldı. En son kalan jelli vakumlu tüpteki kan örneği ise “hettich eba 35 sabit başlıklı masa üstü santrifüji”nde 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serum 1,5 cc'lik ependorf tüpüne aktarıldı. Numaralandırılan serum tüpleri adiponektin analizi için -80⁰C'lik dondurucuda saklandı. Böylece serumların 6 aylık stabilizasyonu sağlanmış oldu.

Mikroalbuminüri tespiti için ise hastalara 12 saatlik açlığı takiben ve sabah ilk idrarı dışarı atılmak şartıyla 24 saatlik idrar toplatıldı. Toplanan bu idrarın 3cc'lik kısmı jelli vakumlu tüpe aktarıldı ve 24 saatte toplanan idrar miktarı kaydedildi. Jelli vakumlu tüpteki idrar örneğinde, C.Ü.T.F. Biyokimya Laboratuvarında, otomatik biyokimya analizörleri kullanılarak mg/L cinsinden mikroalbuminüri seviyeleri elde edildi. Çıkan sonuç, hastanın veya kontrol bireyinin litre cinsinden 24 saatlik idrar miktarıyla çarpılarak günlük toplam albumin atılım miktarı elde edildi.

Üriner albumin atılım miktarları hesaplanan bireyler üriner albumin atılım seviyelerine göre iki alt gruba ayrıldı: Üriner albumin atılım miktarı 30 mg/gün'den az olanlar normoalbuminürik olarak değerlendirildi. Üriner albumin atılım miktarı

30–300 mg/gün arası olanlar ise mikroalbuminürik olarak değerlendirildi.

3.3. Açlık Kan Şekeri Analizi

Açlık kan şekeri, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Plazma Glukoz kiti kullanılarak Glukoz Oksidaz/O₂ Deplation yöntemiyle çalışıldı.

3.4. Lipit Parametreleri Analizi

Trigliserid, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Triglisericid kiti kullanılarak enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol, Syncihron LX20 otoanalizatöründe Syneron System Kolesterol kiti kullanılarak enzimatik yöntemle çalışıldı.

HDL kolestorol, Syncihron LX20 otoanalizatötünde Syneron System HDL Kolesterol kiti kullanılarak homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol, Friedwold formülü ile $[LDL = T.Kol - (HDL + Tg/5)]$ hesaplandı.

3.5. Mikroalbuminüri Analizi

Mikroalbumin, Syncihron LX20 otoanalizöründe, Syneron System Microalbuminüria kiti kullanılarak imminoturbidimetrik yöntemle çalışıldı.

3.6. Hs-CRP Analizi

Hs-CRP, Beckman Coulter İmage (USA) marka cihaz ve aynı marka kitlerle tam otomatik olarak turbidimetrik yöntemle çalışıldı. Kullanılan hs-CRP kitinde normal ölçüm aralığı 0-7,4 mg/ L olarak kabul edildiğinden, 0-7,4 mg /L arası olan ölçümler normal, 7,5 mg/ L ve üzeri olan ölçümler ise yüksek hs-CRP değerleri olarak kabul edildi..

3.7. Adiponektin Analizi

Adiponektin analizi için alınan kanlar en geç 1 saat içerisinde 3000 rpm/dk'da 5 dk süreyle santrifüje edildi. Santrifüj sonrasında makroskopik hemoliz gösteren serumlar için yeniden kan örneği alındı. Santrifüj sonrasında elde edilen serumlar en geç 6 saat içerisinde 1,5 cc'lik numaralandırılmış ependorf tüplerine konularak ELİSA incelemesi için -80⁰C'lik dondurucuda saklanmaya alındı. Bu şekilde saklanan serumların 6 aylık stabilizasyonu sağlanmış oldu.

Adiponektin analizi için RayBiotech İnc. firmasına ait RayBio Human Adiponectin/Acrp30 ELİSA kiti kullanıldı. Kullanmış olduğumuz adiponektin kitinin normal ölçüm aralığı 3,5–29,6 µg/mL olarak belirlendi.

3.7.1. Testin çalışma prensibi

Reagenlerin ve standartların hazırlanması

1. Tüm reagenler ve hasta serumları kullanılmadan önce oda ısısına getirildi.
2. Standartların hazırlanması: Konsantre diafilize standart şişesi üzerine 400 microlitre “assay diluent A” solusyonu ilave edilerek 0,2 µg/ml’lik konsantre standart solüsyonu elde edildi ve hafifçe çalkalandı.
3. Daha sonra 8 adet tüp alınarak bu tüplerden birincisine 995 microlitre “assay diluent A” solusyonu ilave edildi. Diğer tüplere ise 450 microlitre “assay diluent A” solusyonu ilave edildi. (standart sulandırıcı A dan ilave diluent A elde edilerek)
4. Daha sonra konsantre standart solüsyonundan 5 microlitre alınarak birinci tüpe aktarıldı. Böylece 1000 pg/ml stok standart solusyonu elde edildi. Bu birinci tüp iyice karıştırıldıktan sonra buradan 300 microlitre standart solusyonu alınarak tüpten tüpe aktarıldı ve en son tüp boş bırakıldı. En son tüpe gelindiğine 300 microlitre standart solusyonu bu tüpe aktarılmadan dışarı atıldı. Yani son tüpe standart solusyonu ilave edilmedi.
5. Böylece standartların sulandırımı tüplerdeki derişimler sırasıyla 1000; 400; 160; 64; 25,6; 10,24; 4,10 ve 0 pg/ml olacak şekilde yapılmış oldu.

3.7.2. Örneklerin dilüsyonu

1. İnceleme örnek serumları 50000 defa “assay diluent A” ile sulandırıldı. Kitte bulunan “assay diluent B, öncesinde distile su kullanılarak 5 defa sulandırıldı.
2. Konsantre yıkama solüsyonunun 20 ml’si 400 mililitre distile su ile sulandırıldı. Daha sonra liofilize halde bulunan “detection antibody (item f)” şişesi 100 microlitre “assay diluent B” ile sulandırıldı, yavaşca karıştırıldı.
3. Daha sonra konsantre “detection antibody” 80 kat olacak şekilde “assay diluent B” ile tekrar sulandırıldı (8 ml “assay diluent B” + 100 microlitre “detection antibody”).
4. “HRP streptavidin konsantresi” şişesi 4000 defa “assay diluent B” ile sulandırıldı

(12 microlitre “assay diluent B” + 3 microlitre “HRP streptavidin konsantresi” ilavesiyle)

3.7.3. Deneyin çalışılması

1. Elisa plağı poşetinden çıkartıldı.
2. Sulandırılmış standartlardan ve sulandırılmış hasta serumlarından 100 microlitre alınarak ilgili kuyucuklara aktarıldı.
3. Üzeri kapatılarak 150 dakika süreyle oda ısısında inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkandı.
5. Daha sonra tüm kuyucuklara daha önce hazırlanan “biyotinlenmiş antikor solüsyonu” ilave edildi.
6. Plağın üzeri kapatılarak 60 dakika daha oda ısısında inkübe edildi
7. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile tekrar 4 defa yıkandı
8. Tüm kuyucuklara 100 microlitre “streptavidin solüsyonu” ilave edildi.
9. Plağın üzeri kapatılarak 45 dakika boyunca oda ısısında inkübe edildi.
10. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 defa daha yıkandı.
11. Tüm kuyucuklara 100 microlitre “TMB substrat solüsyonu” ilave edildi.
12. Karanlık ortamda oda ısısında son defa olmak üzere 30 dakika daha inkübe edildi.
13. Tüm kuyucuklara 50 microlitre “Stop solüsyonu” ilave edildi.
14. Son olarak “mikro plak elisa okuyucu cihazda” 450 nm dalga boyunda sonuçlar okundu.

3.7.4. Sonuçların değerlendirilmesi

Deneylerde çalışılan standart solüsyonlardan elde edilen absorban değerlerinden yararlanılarak bir grafik eğrisi elde edildi. Hasta serumlarından elde edilen absorban değerleri bu grafik eğrisi üzerinde standart serumlardan elde edilen değerlerle kıyaslanarak pikogram /ml üzerinden adiponektin miktarı belirlendi. Elde edilen bu değerler serumların sulandırılma oranları ile çarpılarak microgram /ml üzerinden sonuçlar elde edildi.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın verileri SPSS (ver:13.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde “Khi-kare testi”, “Man-Whitney U testi”, “İki nokta arasındaki

farkın önemlilik testi” ve “Korelasyon analizi testi” kullanıldı. Veriler tablolarda ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtildi ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarına ait veriler Tablo 4.1’de görülmektedir. Bu veriler hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımları

	OBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	NONOBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)	NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)
YAŞ (yıl)	47,20±8.84	48,41±9,49	45,56±5,93	44,75±9,48
BEL ÇEV. (cm)	113,60±6,22	96,47±5,31	111,18±7,96	97,75±7,40
VKİ (kg/m ²)	35,41±2,04	25,71±1,63	37,59±4,85	25,84±1,75
SKB (mmHg)	152,91±13,09	158,12±13,41	121,62±4,58	119,6±5,83
DKB (mmHg)	89,66±6,26	88,95±6,75	78,62±2,87	75,62±4,42
AKŞ (mg/dL)	102,08±11,05	91,87±11,59	88,06±7,68	82,93±4,68
T.KOL (mg/dL)	204,00±28,48	199,37±48,27	185,81±25,21	173,56±23,13
Tg (mg/dL)	157,91±44,07	130,83±95,92	109,43±33,68	86,81±38,64
HDL-C (mg/dL)	31,05±6,41	37,72±11,28	39,06±8,51	45,20±9,60
LDL-C (mg/dL)	142,06±27,90	135,48±43,69	124,86±23,52	110,99±20,63
Hs-CRP (mg/L)	5,66±3,60	4,34±3,38	4,36±2,07	2,15±1,62
MAÜ (mg/L)	38,65±37,60	23,15±14,01	15,60±7,91	11,28±4,00
Adiponektin (µg/mL)	7,51±2,12	9,82±2,87	13,28±2,07	16,74±4,71

Obez hipertansif gruptaki bireylerin yaş ortalaması $47,20 \pm 8.84$ yıl iken, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin yaş ortalaması $45,56 \pm 5,93$ yıl idi. Nonobez hipertansif ve nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin yaş ortalamaları ise sırasıyla; $48,41 \pm 9,49$ yıl ve $44,75 \pm 9,48$ yıl idi. Gruplar karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışmaya alınan gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi VKİ, SKB ve DKB değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması

	YAŞ (yıl) $x \pm s$	BEL ÇEV. (cm) $x \pm s$	VKİ (kg/ m ²) $x \pm s$	SKB (mmHg) $x \pm s$	DKB (mmHg) $x \pm s$
OBEZ HİPERTANSİF	$47,20 \pm 8.84$	$113,60 \pm 6,22$	$35,41 \pm 2,04$	$152,91 \pm 13,09$	$89,66 \pm 6,26$
OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	$45,56 \pm 5,93$	$111,18 \pm 7,96$	$37,46 \pm 4,85$	$121,62 \pm 4,58$	$78,62 \pm 2,87$
SONUÇ	$p=0,234$	$p=0,094$	$p=0,228$	$p=0,000^*$	$p=0,000^*$
NONOBEZ HİPERTANSİF	$48,41 \pm 9,49$	$96,47 \pm 5,31$	$25,71 \pm 1,63$	$158,12 \pm 13,41$	$88,95 \pm 6,75$
NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	$44,75 \pm 9,48$	$98,25 \pm 7,00$	$25,84 \pm 1,75$	$119,06 \pm 5,83$	$75,62 \pm 4,42$
SONUÇ	$p=0,180$	$p=0,132$	$p=0,530$	$p=0,000^*$	$p=0,000^*$

* $p < 0,05$ önemlidir.

Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri Tablo 4.2'de görülmektedir. Obez hipertansif grup ile obez normotansif sağlıklı grubun, nonobez hipertansif grup ile de nonobez normotansif sağlıklı grubun bel çevresi ve VKİ ölçümleri birbirine benzerdi ($p > 0,05$). Sistolik ve diastolik kan basınçları ise obez hipertansif ve nonobez hipertansif hasta gruplarında, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

Çalışmaya alınan tüm guruplardaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsizdi ($\chi^2=1,83$; $p=0,608$; $p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları

GRUPLAR	Sayı %	ERKEK cinsiyet	KADIN cinsiyet	ERKEK+KADIN cinsiyet
OBEZ HİPERTANSİF	Sayı	10	14	24
	%	41,7	58,3	100,0
NONOBEZ HİPERTANSİF	Sayı	14	10	24
	%	58,3	41,7	100,0
OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	7	9	16
	%	43,8	56,3	100,0
NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	9	7	16
	%	56,3	43,8	100,0
TOPLAM	Sayı	40	40	80
	%	50	50	100

$X^2=1,83$; $p=0,608$; $p>0,05$ önemsiz

Kontrol grubundaki bireylerin hiçbiri sigara içmezken, sigara içme oranı obez hipertansif grupta %20,8; nonobez hipertansif grupta ise %29,2 idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin sigara içme durumlarına göre dağılımları

		SİGARA İÇEN	SİGARA İÇMEYEN	TOPLAM
OBEZ HİPERTANSİF	Sayı	5	19	24
	%	20,8	79,2	100,0
NONOBEZ HİPERTANSİF	Sayı	7	17	24
	%	29,2	70,8	100,0
OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	–	16	16
	%	–	100,0	100,0
NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	–	16	16
	%	–	100,0	100,0
TOPLAM	Sayı	12	68	80
	%	15,0	85	100

Obez hipertansif gruptaki bireylerin adiponektin düzeyleri $7,51\pm 2,12\mu\text{g/mL}$, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin düzeyleri ise $13,28\pm 2,07\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu ve elde edilen değerler karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.5). Bu iki gruba ait biyokimyasal parametreler Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, MAÜ, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	OBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)	SONUÇ
ADİPONEKTİN ($\mu\text{g/mL}$)	7,51±2,12	13,28±2,07	p=0,000*
AKŞ (mg/dL)	102,08±11,05	88,06±7,68	p=0,000*
T.KOL (mg/dL)	204,00±28,48	185,81±25,21	p=0,092
Tg (mg/dL)	157,91±44,07	109,43±33,68	p=0,001*
HDL-C (mg/dL)	31,05±6,41	39,06±8,51	p=0,003*
LDL-C (mg/dL)	142,06±27,90	124,86±23,52	p=0,052
Hs-CRP (mg/L)	5,66±3,60	4,36±2,07	p=0,301
MAÜ (mg/L)	38,65±37,60	15,60±7,91	p=0,017*

*p<0,05 önemlidir

Obez hipertansif gruptaki bireylerin AKŞ, Tg ve MAÜ değerleri obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden anlamlı olarak yüksek, HDL-C değerleri ise anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). İki grup, Hs-CRP, LDL-C ve T.Kol.

değerleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin adiponektin düzeyleri, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden anlamlı düşük, AKŞ ve MAÜ düzeyleri ise anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). İki grubun LDL-C, hs-CRP, Tg, HDL-C ve T.Kol değerleri karşılaştırıldığında ise aradaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Nonobez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	NONOBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)	SONUÇ
ADİPONEKTİN (µg/mL)	9,82±2,87	16,74±4,71	p=0,000*
AKŞ (mg/dL)	91,87±11,59	82,93±4,68	p=0,017*
T.KOL (mg/dL)	199,37±48,27	173,56±23,13	p=0,055
Tg (mg/dL)	130,83±95,92	86,81±38,64	p=0,140
HDL-C (mg/dL)	37,72±11,28	45,20±9,60	p=0,112
LDL-C (mg/dL)	135,48±43,69	110,99±20,63	p=0,100
Hs-CRP (mg/L)	4,34±3,38	2,15±1,62	p=0,051
MAÜ (mg/L)	23,15±14,01	11,28±4,00	p=0,006*

*p<0,05 önemlidir

Tablo 4.7: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, AKŞ, hs-CRP, MAÜ ve adiponektin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	OBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	NONOBEZ HİPERTANSİF n=24 (x ± s)	SONUÇ
YAŞ (yıl)	47,20±8,64	48,41±9,49	p=0,612
BEL ÇEV. (cm)	113,60±6,22	96,47±5,31	p=0,000*
VKİ (kg/m ²)	35,41±2,04	25,71±1,63	p=0,000*
SKB (mmHg)	152,91±13,09	158,12±13,41	p=0,150
DKB (mmHg)	89,66±6,26	88,95±6,75	p=0,696
AKŞ (mg/dL)	102,08±11,05	91,87±11,59	p=0,006*
T.KOL (mg/dL)	204,00±28,48	199,37±48,27	p=0,599
Tg (mg/dL)	157,91±44,07	130,83±95,92	p=0,015*
HDL-C (mg/dL)	31,05±6,41	37,72±11,28	p=0,041*
LDL-C (mg/dL)	142,06±27,90	135,48±43,63	p=0,224
Hs-CRP (mg/L)	5,66±3,60	4,34±33,8	p=0,236
MAÜ (mg/L)	38,65±37,60	23,15±14,01	p=0,312
ADİPONEKTİN (µg/mL)	7,51±2,12	9,82±2,87	p=0,000*

*p<0,05 önemlidir

Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin yaşları, SKB ve DKB değerleri birbirine benzerdi (p>0,05). Obez hipertansif gruptaki bireylerin bel çevresi, VKİ, AKŞ ve Tg değerleri nonobez hipertansif gruptaki bireylerden anlamlı olarak yüksek, HDL-C değerleri ise anlamlı olarak düşüktü (p<0,05). Obez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri 7,51±2,12 µg/mL, nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri ise 9,82±2,87 µg/mL olarak bulundu. Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000; p<0,05). Diğer parametreler arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.8’de obez hipertansif gruptaki bireylerle nonobez hipertansif gruptaki bireylerin tümü “hasta grubu” olarak, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerle nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin tümü de “kontrol grubu”

olarak değerlendirmeye alındı. Bu gruplar antropometrik ölçümler, adiponektin ve biyokimyasal değerler açısından karşılaştırıldı.

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, MAÜ ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	HASTA n=48 (x ± s)	KONTROL n=32 (x ± s)	SONUÇ
YAŞ (yıl)	47,81±9,09	45,15±7,96	t=1,35 p=0,180
BEL ÇEV. (cm)	105,04±10,37	104,46±10,19	t=0,24 p=0,808
VKİ (kg/m ²)	30,56±5,23	31,71±6,96	t=0,84 p=0,401
SKB (mmHg)	155,52±13,37	120,34±5,32	t=14,12 p=0,000*
DKB (mmHg)	89,31±6,45	77,12±3,97	t=10,44 p=0,000*
AKŞ (mg/dL)	96,97±12,34	85,50±6,78	t=5,34 p=0,000*
T.KOL (mg/dL)	201,68±39,28	179,68±24,60	t=3,07 p=0,003*
Tg (mg/dL)	144,37±75,10	98,12±37,56	t=3,22 p=0,002*
HDL-C (mg/dL)	34,38±9,68	42,13±9,45	t=3,53 p=0,001*
LDL-C (mg/dL)	138,77±36,42	117,92±22,88	t=3,14 p=0,002*
Hs-CRP (mg/L)	5,00±3,52	3,25±2,15	t=2,76 p=0,007*
MAÜ (mg/L)	30,90±29,14	13,44±6,55	t=4,00 p=0,000*
ADİPONEKTİN (µg/mL)	8,66±2,75	15,01±3,99	t=7,83 p=0,000*

*p<0,05 önemlidir

Hasta grubu ile kontrol grubu yaş, bel çevresi ve VKİ yönünden karşılaştırdığında iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemsiz bulundu (p>0,05). Hasta grubunun SKB, DKB, AKŞ, T.Kol, Tg, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek (p<0,05), HDL-C değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). Hasta grubu bireyleri ile kontrol grubu bireylerinin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubu bireylerinin ortalama adiponektin değeri 8,66±2,75 µg/mL olarak bulunurken, kontrol grubu bireylerinin ortalama adiponektin

değeri $15,01 \pm 3,99$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)	NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI n=16 (x ± s)	SONUÇ
ADİPONEKTİN($\mu\text{g/mL}$)	13,28±2,07	16,74±4,71	p=0,007*

*p<0,05 önemlidir.

Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $13,28 \pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri ise $16,74 \pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$; $p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10: Gruplarda hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg/L) ve yüksek ($\geq 7,5$ mg/L) olan bireylerin sayısal ve yüzde olarak dağılımları

		Hs-CRP (0-7,4 mg/L) Normal	Hs-CRP ($\geq 7,5$ mg/L) Yüksek	TOPLAM
OBEZ HİPERTANSİF	Sayı	13	11	24
	%	54,2	45,8	100,0
OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	16	–	16
	%	100,0	–	100,0
NONOBEZ HİPERTANSİF	Sayı	18	6	24
	%	75,0	25,0	100,0
NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	Sayı	16	–	16
	%	100,0	–	100,0
TOPLAM	Sayı	63	17	80
	%	78,8	21,3	100

$X^2=17,50$; $p=0,001$; $p<0,05$ önemli

Hs-CRP ölçümü normal veya yüksek olarak değerlendirilen bireylerin grup içerisindeki sayıları ve yüzdeleri dikkate alınarak karşılaştırma yapıldığında, obez

hipertansif grup ile obez normotansif sağlıklı grup, nonobez hipertansif grupla da nonobez normotansif sağlıklı grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$). Obez normotansif sağlıklı grup ile nonobez normotansif sağlıklı grupta hs-CRP değeri yüksek olarak saptanan birey bulunmazken, obez hipertansif bireylerin %45,8'inde, nonobez hipertansif bireylerin ise %25'inde yüksek hs-CRP değerleri vardı (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, sigara içen ve içmeyen bireylerinin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	n	OBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)	n	NONOBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)
SİGARA İÇMEYEN	19	7,87 \pm 2,11	17	10,33 \pm 3,14
SİGARA İÇEN	5	6,12 \pm 1,62	7	8,58 \pm 1,64
SONUÇ	24	p=0,059	24	p=0,080

* $p<0,05$ önemlidir

Hem obez hipertansif grupta hem de nonobez hipertansif grupta, sigara içen ve içmeyen bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük adiponektin değerlerine rastlanıldı. Ancak sigara içenlerle içmeyenler arasında, adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunan bireyleri ile bulunmayan bireyleri arasında adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	n	OBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)	n	NONOBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)
AİLEDE TİP 2 DM ÖYKÜSÜ(-)	11	8,21 \pm 2,73	16	10,41 \pm 3,02
AİLEDE TİP 2 DM ÖYKÜSÜ(+)	13	6,91 \pm 1,24	8	8,65 \pm 2,26
SONUÇ	24	p=0,246	24	p=0,110

* $p<0,05$ önemlidir

Obez hipertansif grupta, ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunan bireyler ile bulunmayan bireylerin adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında; ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre daha düşük adiponektin değerlerinin olduğu tespit edildi. Ancak adiponektin değerlerindeki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Nonobez hipertansif grupta da ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunanlar ile bulunmayan bireyler arasında adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında adiponektin düzeylerinin, ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara oranla daha düşük olduğu tespit edildi. Ancak adiponektin değerlerindeki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Çalışma grubu, ailede KVH öyküsünün olup olmaması açısından değerlendirildi ve elde edilen veriler Tablo 4.13’de özetlendi.

Tablo 4.13: Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun, ailelerinde KVH öyküsü bulunan bireyleri ile bulunmayan bireyleri arasında adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	n	OBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ($x \pm s$)	n	NONOBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ($x \pm s$)
AİLEDE KVH ÖYKÜSÜ(-)	11	8,46 \pm 2,57	12	10,68 \pm 2,11
AİLEDE KVH ÖYKÜSÜ(+)	13	6,70 \pm 1,26	12	8,96 \pm 3,34
SONUÇ	24	$p=0,024^*$	24	$p=0,093$

* $p<0,05$ önemlidir

Obez hipertansif grupta, ailelerinde KVH öyküsü bulunan bireyler ile bulunmayan bireylerin adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında ailelerinde KVH öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara oranla daha düşük adiponektin düzeyleri tespit edildi. Obez hipertansif grupta ailelerinde KVH öyküsü bulunanlarda ortalama adiponektin düzeyi 6,70 \pm 1,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ iken ailelerinde KVH öyküsü bulunmayanlarda bu değer 8,46 \pm 2,57 $\mu\text{g}/\text{mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı

idi ($p=0,007$; $p<0,05$) (Tablo 4.13).

Nonobez hipertansif grupta da ailelerinde KVH öyküsü bulunan bireyler ile bulunmayan bireyler arasında adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; ailelerinde KVH öyküsü bulunanlarda ortalama adiponektin düzeyi $8,96\pm 3,34$ $\mu\text{g/mL}$ iken ailelerinde KVH öyküsü bulunmayanlarda bu değer $10,68\pm 2,11$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Ailelerinde KVH öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara oranla daha düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmesine rağmen aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14: Obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması

	OBEZ HİPERTANSİF MAÜ(-) n=14 ($x \pm s$)	OBEZ HİPERTANSİF MAÜ(+) n=10 ($x \pm s$)	SONUÇ
ADİPONEKTİN ($\mu\text{g/mL}$)	8,15 \pm 2,37	6,62 \pm 1,36	p=0,074
AKŞ (mg/dL)	98,21 \pm 11,08	107,5 \pm 8,89	p=0,043*
T.KOL (mg/dL)	194,43 \pm 28,12	217,40 \pm 24,26	p=0,065
Tg (mg/dL)	135,85 \pm 38,16	188,80 \pm 32,29	p=0,001*
HDL-C (mg/dL)	33,65 \pm 4,96	27,41 \pm 6,66	p=0,016*
LDL-C (mg/dL)	134,80 \pm 29,37	152,23 \pm 23,39	p=0,143
Hs-CRP (mg/L)	5,60 \pm 3,54	5,75 \pm 3,88	p=0,953

* $p<0,05$ önemlidir

Obez hipertansif grubun MAÜ(+)¹ ve MAÜ(-)² alt gruplarındaki bireyler, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında AKŞ, HDL-C ve Tg yönünden farklılık önemli ($p<0,05$) bulunurken, T.Kol, LDL-C ve hs-CRP yönünden farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Obez hipertansif grubun MAÜ(+)¹ ve MAÜ(-)² alt gruplarındaki bireyler, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; MAÜ(+)¹ olan alt grupta ortalama adiponektin değeri $6,62\pm 1,36$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, MAÜ(-)² olan alt grupta ortalama adiponektin değeri $8,15\pm 2,37$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Ancak obez hipertansif grubun MAÜ(+)¹ ve MAÜ(-)² alt grupları arasındaki adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.15: Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+)¹ ve MAÜ(-)² alt gruplarındaki bireylerin adiponektin, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri yönünden birbirleriyle karşılaştırılması

	NONOBEZ HİPERTANSİF MAÜ(-) n=16 ($x \pm s$)	NONOBEZ HİPERTANSİF MAÜ(+) ¹ n=8 ($x \pm s$)	SONUÇ
ADİPONEKTİN ($\mu\text{g/mL}$)	10,91 \pm 2,71	7,65 \pm 1,79	p=0,003*
AKŞ (mg/dL)	90,12 \pm 12,18	95,37 \pm 10,14	p=0,257
T.KOL (mg/dL)	181,87 \pm 44,87	234,37 \pm 35,25	p=0,008*
Tg (mg/dL)	94,50 \pm 39,96	203,50 \pm 133,25	p=0,014*
HDL-C (mg/dL)	40,81 \pm 10,57	31,53 \pm 10,64	p=0,086
LDL-C (mg/dL)	122,16 \pm 39,79	162,13 \pm 40,77	p=0,030*
Hs-CRP (mg/L)	3,60 \pm 3,14	5,84 \pm 3,54	p=0,111

* $p<0,05$ önemlidir

Tablo 4.15’de görüldüğü gibi, nonobez obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında T.Kol, Tg ve LDL-C yönünden aralarındaki farklılık önemli ($p<0,05$) bulunurken, AKŞ, HDL-C ve hs-CRP yönünden aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; MAÜ(+) olan alt grupta ortalama adiponektin değeri $7,65\pm 1,79$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, MAÜ(-) olan alt grupta ortalama adiponektin değeri $10,91\pm 2,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt grupları arasındaki adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Obez hipertansif grupta ve nonobez hipertansif grupta hs-CRP değeri 0–7,4 mg /L arası olanlarla $\geq 7,5$ mg/ L ve üzeri olanların ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	n	OBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)	n	NONOBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($x \pm s$)
Hs-CRP Normal (0-7,4 mg/L)	13	8,24 \pm 2,45	18	10,65 \pm 2,54
Hs-CRP Yüksek ($\geq 7,5$ mg/L)	11	6,64 \pm 1,25	6	7,35 \pm 2,48
SONUÇ	24	$p=0,039^*$	24	$p=0,027^*$

* $p<0,05$ önemlidir

Obez hipertansif grupta hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg/L arası) olan bireylerle yüksek ($\geq 7,5$ mg/L ve üzeri) olan bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; hs-CRP değerleri normal olanlarda ortalama adiponektin değeri $8,24\pm 2,45$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, yüksek olanlarda ortalama adiponektin değeri

6,64±1,25 µg/mL olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$).

Nonobez hipertansif grupta hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg /L arası) olan bireylerle yüksek (7,5 mg/L ve üzeri) olan bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; hs-CRP değerleri normal olanlarda ortalama adiponektin değeri 10,65±2,54 µg/mL olarak bulunurken, yüksek olanlarda ortalama adiponektin değeri 7,35±2,48 µg/mL olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17’de kadın ve erkek bireylerin ortalama adiponektin değerleri verilmiş olup kadın bireyler ile erkek bireylerin ortalama adiponektin değerleri her grup kendi içerisinde ayrı ayrı olmak üzere birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.17: Gruplardaki kadın ve erkek bireylerin ortalama adiponektin değerlerinin karşılaştırılması

	n	ERKEK Adiponektin (µg/mL) (x ± s)	n	KADIN Adiponektin (µg/mL) (x ± s)	SONUÇ
OBEZ HİPERTANSİF	10	6,97±1,62	14	7,90±2,40	p=0,319
NONOBEZ HİPERTANSİF	14	9,10±2,35	10	10,84±3,33	p=0,127
OBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	7	12,77±2,73	9	13,67±1,41	p=0,167
NONOBEZ NORMOTANSİF SAĞLIKLI	9	16,32±3,93	7	17,28±5,86	p=0,595

* $p<0,05$ önemlidir

Kadınların ortalama adiponektin değerleri erkeklere oranla daha yüksek bulundu. Ancak cinsiyetler açısından adiponektin seviyeleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.18: Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin adiponektin değerlerinin yaş, bel çevresi, VKİ, SKB, DKB, Tg, T.Kol, HDL-C, LDL-C, AKŞ, hs- CRP ve MAÜ değerlerine göre korelasyon katsayılarının karşılaştırılması

	OBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) n=24 ($x \pm s$)	NONOBEZ HİPERTANSİF Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) n=24 ($x \pm s$)
YAŞ (yıl)	r=-0,23 p=0,285	r=-0,24 p=0,248
BEL ÇEV. (cm)	r=-0,59 p=0,002*	r=-0,56 p=0,004*
VKİ (kg/ m^2)	r=-0,48 p=0,018*	r=-0,42 p=0,041*
SKB (mmHg)	r=-0,46 p=0,022*	r=-0,56 p=0,004*
DKB (mmHg)	r=-0,47 p=0,020*	r=-0,55 p=0,005*
AKŞ (mg/dL)	r=-0,58 p=0,003*	r=-0,59 p=0,002*
T.KOL (mg/dL)	r=-0,49 p=0,014*	r=-0,56 p=0,002*
Tg (mg/dL)	r=-0,15 p=0,500	r=-0,35 p=0,085
HDL-C (mg/dL)	r=-0,54 p=0,007*	r=-0,390 p=0,054
LDL-C (mg/dL)	r=-0,58 p=0,003*	r=-0,57 p=0,003*
Hs-CRP (mg/L)	r=-0,45 p=0,028*	r=-0,52 p=0,010*
MAÜ (mg/L)	r=-0,43 p=0,037*	r=-0,56 p=0,005*

*p<0,05 önemlidir

Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile bel çevresi arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile bel çevresi arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,004$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,48$; $p=0,018$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,42$; $p=0,041$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu (Tablo 4.18).

Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile SKB arasında negatif yönlü ($r=-0,46$; $p=0,022$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile SKB arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,004$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile DKB arasında

negatif yönlü ($r=-0,47$; $p=0,020$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile DKB arasında negatif yönlü ($r=-0,55$; $p=0,005$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu (Tablo 4.18).

Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile AKŞ arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile AKŞ arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,49$; $p=0,014$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,002$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile HDL-C arasında ise pozitif yönlü ($r=-0,54$; $p=0,007$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,57$; $p=0,003$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu (Tablo 4.18).

Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü ($r=-0,45$; $p=0,028$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü ($r=-0,52$; $p=0,010$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile MAÜ arasında negatif yönlü ($r=-0,43$; $p=0,037$; $p<0,05$) korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile MAÜ arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,005$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu (Tablo 4.18).

TARTIŞMA

Önceleri tek görevinin enerji depolamak olduğu düşünölen yağ dokusunun son yıllarda yapılan çalışmalarla endokrin, inflamatuvar ve metabolik işlevleri olan kompleks bir organ olduğu anlaşılmıştır. Yağ dokudan sekrete edilen ve adipositokinler olarak adlandırılan proteinlerden biri olan adiponektinin, insölin duyarlı dokularda glikoz ve lipid metobolizmasının düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Adiponektin verilmesi insölin duyarlılığında artma ve glikoz düzeylerinde azalma meydana getirmektedir (24-26,29). Adiponektin kaslarda ve karaciğerde glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (35). Karaciğere yağ asidi akışını azaltır ve bu yolla hepatik trigliserid içeriğinde düşmeye ve glukoneogeneizde azalmaya yol açar (29). Adiponektinin diğeri bir önemli etkisi de vasköler hasarlanmaya karşı koruyucu rol oynamasıdır (94).

Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, karotis ve iliak arterler) ile büyük ve orta büyüklükteki müsköler arterleri (koroner ve popliteal arterler) etkileyen bir hastalıktır. Buna karşılık küçük arterler nadiren etkilenir. Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipitler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilir ve değışik derecelerde fibrozis gelişir (154). Ateroskleroz için aday antijenler, okside LDL-C, ısı şok proteini, klamidyia pnömonia, sitomegalovirus, hiperhomosisteinemi ve herpes simpleks tip 1 virüstür (155).

LDL-C'nin plazma düzeyleri yükseldiğı zaman çok miktarda LDL-C endotelyumdan intimaya geçer ve burada agregasyon, oksidasyon ve LDL-C komponentlerinin degradasyonunu içeren bir dizi modifikasyona uğrar. LDL-C'nin oksidasyonu, lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipitlerin salınımına yol açar. Bu lipit türlerinin bazıları endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal moleköleri olarak rol oynayabilir (155). Bu durum, lökosit adezyon molekölü olan VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar. Bu da komplemanı aktive ederek kemokin salınımını uyarır.

VCAM-1, monositler ve T hücreleri için önemli bir reseptördür (156). Monositlerin ve T hücrelerinin, lipit birikim ve modifikasyon bölgelerinde endotelial yüzeye yapışmasına yol açarlar. İntimaya geçen monositler önce makrofajlara onlar da okside lipoproteinleri depolayarak lipit yüklü köpük hücrelerine dönüşür. Okside LDL-C'nin makrofajlar tarafından uptake'i bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum IFN- α (interferon alfa), TNF- α ve IL-1 (interlökin-1) üretimine yol açar. Bunlar proinflamatuvar sitokinlerdir ve immün reaksiyonu başlatırlar. Endotelial hücrelerini etkileyip adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve prokoagulan aktiviteye neden olurlar. Makrofajlar üzerine etki edip proteazları, endositozu, NO ve sitokinleri aktive ederler. Düz kaslar üzerine etki edip NO üretimini uyarırlar ve büyümeyi baskırlar. Ek olarak, kollojen ve aktin ekspresyonunu da baskırlar. Tüm bu olaylar gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklar oluşana kadar ilerler (155).

Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu yapılan birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (17,66). İnsan aortik hücre kültürlerinde laboratuvar ortamında gerçekleştirilen bir çalışmada, ortama fizyolojik dozlarda (5-25 μ g/mL) adiponektin verildiğinde, TNF- α tarafından indüklenen monosit adezyonunun azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca ortamdaki adiponektin dozuna bağımlı olarak E-selektin, VCAM-1, ICAM-1 gibi aterosklerozda yeri olan moleküllerin yüzey ekspresyonunun inhibe olduğu da gözlemlenmiştir (17). Adiponektin, TNF- α ve benzeri sitokinlerin makrofajlardan salınımını baskırlar (18,67). Yapılan bir çalışmada makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engellediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile migrasyonunu da engellediği gösterilmiştir (67). Adiponektin, endotel hücrelerinden NO üretimini artırır ve anjiyogenezisi uyarır (71). Görüldüğü üzere adiponektin, aterosklerozu geriletken bir antiinflamatuvar sitokindir ve ateroskleroz üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır (16,33,46).

Hipertansiyon da dislipidemi, obezite, diyabetes mellitus ve sigara gibi, aterosklerozun major risk faktörlerindedir. Hipertansiyon; ateroskleroz, KAH ve inme gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Yükselmiş kan basıncı, vasküler endotelde hasar oluşturarak lipoproteinlerin damar duvarına geçişini artırabilir (144). Bunun yanısıra yüksek kan basıncı değerleri, arterlerin intima ve media

tabakalarını kalınlaştırır. Bunun sonucunda difüzyon mesafesi artar ve damar duvarında serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu serbest radikaller ise oksidatif stres oluşturup ortama inflamatuvar hücre göçüne sebep olur (11).

Hipertansif hastalardaki adiponektin seviyelerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Hipertansif hastalarda adiponektin seviyelerinin düşük olduğunu gösteren yayınlar olduğu kadar yüksek olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Mallamaci F. ve ark. (151) yapmış oldukları bir çalışmada; hipertansiyonu olan bireylerde adiponektin düzeylerini, tansiyonu normal olan bireylere göre daha yüksek olarak bulmuşlardır.

Adamczak M. ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmada da EHT'si olan 21'i erkek 11'i kadın toplam 33 hasta, kontrol grubu olarak ise 20'si erkek 13'ü kadın toplam 33 birey çalışmaya alınmış. Çalışmanın sonucunda plazma adiponektin düzeyleriyle SKB ve DKB ölçümleri arasında belirgin negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş. Bu çalışmada ayrıca, EHT'li bireylerin normotansiyonlulara göre daha düşük adiponektin düzeylerine sahip olduğu gösterilmiş. Yamamoto Y. ve ark. (65)'nin yapmış oldukları bir başka çalışmada normal kiloya sahip 967 Japon katılımcı incelenmiş. Bu çalışmada da katılımcıların plazma adiponektin düzeyleriyle SKB ve DKB ölçümleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmış. Tsioufis C. ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada adiponektin seviyeleri ile HT süresi, SKB ve DKB değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş.

İn-vitro ortamda β -adrenerjik agonistlerden isoproterenol kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada adiponektin mRNA'sının %75 oranında azaldığı gösterilmiştir. İsooproterenol'ün bu inhibitör etkisi, β -adrenerjik antagonistlerden propranolol ile geriye dönmektedir. Bu sonuçlar adiponektin gen ekspresyonunun, β -adrenerjik agonistlerce kuvvetli olarak baskılanabileceğini düşündürmektedir (45). Dolayısıyla HT'de adiponektin düzeylerinin azalmasının bir diğer nedeni de hipertansif hastalardaki artmış sempatik aktivasyon olabilir. Fruhashi M. ve ark. (93) tarafından yapılan bir çalışmada 30'u hipertansif, 20'si ise normotansif olmak üzere toplam 50 birey çalışmaya alınmış. Bu kişilerde, renin anjiotensin sistemi blokajı ile adiponektin konsantrasyonu üzerinde meydana gelen değişiklikler araştırılmış. 16 EHT'li hastadan 9'u temokapril 4mg ile, 7'si ise candesartan 8 mg ile 2 hafta boyunca tedavi edilmiş. Temokapril veya Candesartan tedavisinin, kan basıncını

belirgin olarak azaltıp insülin duyarlılığını ve adiponektin konsantrasyonlarını arttırdığı gözlenmiş. Fakat VKİ ve HDL-C'da herhangi bir değişiklik olmamış. Bu çalışmanın sonucunda EHT'li bireylerde insülin direncinin hipoadiponektinemi ile ilişkili olduğu ve renin anjiyotensin sistem blokajının serum adiponektin konsantrasyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırdığı sonucuna varılmış. Dolayısıyla EHT'li bireylerde hipoadiponektinemi gelişmesinin bir diğer nedeni de artmış renin anjiyotensin sistem aktivasyonu olabilir.

Okamoto Y. ve ark. (66) tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bir bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin geliştiği gözlenmiş. Ancak bu birikim sağlam damar bölgelerinde gösterilememiş. Bunun sonucu olarak da serum adiponektin düzeylerinin azaldığını bildirmişler. HT'nin akselere ateroskleroz ile ilişkili olduğu daha önce yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (6,9,11). HT ile aterosklerozun bu birlikteliğinden yola çıkarak HT'de azalmış adiponektin seviyelerinin olası nedeni Okamoto Y. ve ark. (66)'nın belirttiği gibi başlamış olan aterosklerotik lezyonlar olabilir. Çünkü adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikmekte ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü engellemektedir (66,102).

HT'de, DM riski olanlarda, sigara içenlerde ve erkeklerde serum adiponektin seviyelerinin düşük olduğu daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (19,44,46,86,157). Biz bu çalışmamızda obez hipertansif gruptaki bireyler ile bunun kontrol grubu olan obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyelerini karşılaştırdık. Obez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini $7,51 \pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini ise $13,28 \pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$). Ayrıca nonobez hipertansif gruptaki bireyler ile bunun kontrol grubu olan nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin adiponektin seviyelerini de karşılaştırdık. Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini $9,82 \pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini ise $16,74 \pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık yine istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$). Biz bu çalışmamızda obez hipertansif grupta adiponektin seviyeleri ile hem SKB arasında ($r=-0,46$; $p=0,022$; $p<0,05$) hem de DKB arasında ($r=-0,47$; $p=0,020$;

$p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon bulduk. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin seviyeleri ile SKB arasında ($r = -0,56$; $p = 0,004$) ve DKB arasında ($r = -0,55$; $p = 0,005$; $p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir korelasyon bulduk.

Bizim sonuçlarımız Adamczak M. ve ark. (44)'nın yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Bizim bulgularımız da literatüre uygun olarak hipertansif olgularda serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermektedir. Hem obez hipertansif grup, hem de nonobez hipertansif grup, karşılaştırıldıkları kontrol grupları ile benzer yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümlerine sahipti. Çalışmamızın sonucunda hem obez hipertansif grupta hem de nonobez hipertansif grupta yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinden bağımsız olarak serum adiponektin düzeylerinin, kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğunu tespit ettik.

İnsanlarda adipoz doku miktarı ile adiponektin seviyesi arasında negatif yönlü bir ilişki vardır. Adiponektin düzeyleri leptin ile karşılaştırıldığında şişmanlarda zayıflardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (68). Arita Y. ve ark. (19) tarafından Japon kadın ve erkek bireylerde yapılan bir çalışmada, plazma adiponektin seviyeleri ile VKİ ölçümleri arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada obez bireylerde kontrollere göre azalmış serum adiponektin seviyeleri olduğu tespit edilmiş. Obez olmayan bireylerde ortalama adiponektin seviyeleri $8,9 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken obez bireylerde bu değer $3,7 \mu\text{g/mL}$ imiş. Bir başka çalışmada adiponektin seviyeleri ile intraabdominal ve subkutan yağ dokusu miktarı arasındaki negatif yönlü ilişki saptanmış ve adiponektin düzeylerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak intraabdominal yağ dokusunca belirlendiği düşünülmüş (158). Adiponektinin adipoz dokudan sekrete edilmesine rağmen obez bireylerdeki düzeylerinin düşük oluşu, olası bir feed-back inhibisyona bağlanmış (26). TNF α 'nın yağ dokusunda adiponektin sentez ve salınımını azaltması buna örnek olarak gösterilebilir (41).

Obez kişilerin yaşam tarzı değişikliği, tıbbi veya cerrahi müdahale ile sağladıkları kilo vermeleri neticesinde, vücuttaki adiponektin seviyelerinde sağlanan değişimleri inceleyen birçok çalışma yapılmış. Örneğin; Bodou P. ve ark. (159)'nın yapmış oldukları bir çalışmada diyabeti olan obez erkeklere 2 ay süren bir egzersiz

programı uygulanmış. Egzersiz programının sonunda kilo kaybetmeyen obez diyabetik erkeklerin serum adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada da obez kadınlara yaşam tarzı değişikliği yapılmış ve belli bir miktar kilo vermeleri sağlanmış. Ancak sağlanan bu kilo kaybıyla hastaların adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiş (160). Bir diğer çalışmacı ise yaşam tarzı değişikliği yapılmış olan insülin dirençli obez olgularda VKİ, HOMA (homeostasis model assesment)-indeksi ve TNF- α düzeylerinin azaldığını tespit etmiş. Yaşam tarzı değişikliğinin adiponektin düzeylerini etkileme durumunun ise yalnızca diyabetik bireylerde olduğunu bildirmiş (161). Bunların tam tersine diyet ve yaşam tarzı değişikliği yapılarak VKİ'de gerilemenin sağlandığı bireylerde serum adiponektin düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (162-164). Faraj M. ve ark. (165) tarafından yapılan bir çalışmada, mide cerrahisi uygulanan obez bireylerde cerrahi operasyon sonrasındaki gözlemlerde, kişilerin VKİ ve HOMA-indeksi değerlerinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiş. Yine aynı kişilerin adiponektin değerlerinde ise anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiş. Bir diğer benzer çalışmada ise 22 morbid obez olguya mide cerrahisi uygulanmış. Bu hastalar cerrahi sonrası dönemde ortalama 7,7 ay boyunca izlenmişler. Bu sürenin sonunda hastaların VKİ değerlerinde ortalama %21 oranında azalma olduğu tespit edilmiş. Buna karşılık serum adiponektin değerlerinin, VKİ'deki azalma ile korele olarak %46 oranında arttığı bulunmuş (102). Tsioufis C. ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada adiponektin seviyeleri ile VKİ değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuş.

Çalışmamızda obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyelerini karşılaştırdık. Obez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini $7,51 \pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulurken, nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesi $9,82 \pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,000$; $p<0,05$). Obez hipertansif bireylerin bel çevresi ve VKİ ölçümleri ise nonobez hipertansif bireylerden istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Ancak yaş, SKB ve DKB değerleri her iki grupta da benzerdi. Sonuçlar da göstermektedir ki; hipertansiyondan bağımsız olarak obez hipertansif gruptaki bireyler, nonobez hipertansif gruptaki bireylere göre daha düşük adiponektin

düzelelerine sahiptir. Bir başka deyişle obez olan bireylerde serum adiponektin düzeyleri azalmaktadır. Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyelerini karşılaştırdığımızda; obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini $13,28 \pm 2,07 \mu\text{g/mL}$ olarak bulurken, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin seviyesini $16,74 \pm 4,71 \mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$; $p<0,05$). Bu iki grubu birbirinden ayıran tek özellik obezite faktörüydü. Obezite varlığında adiponektin değerleri anlamlı olarak azalmaktaydı. Bu durum da bizim tezimizi desteklemekteydi. Ek olarak hipertansiyona obezite eşlik ettiğinde adiponektin düzeyleri daha da azalmaktaydı.

Çalışmamızda obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile bel çevresi ölçümleri arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$) bir korelasyon bulduk. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile bel çevresi arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,004$; $p<0,05$) bir korelasyon bulduk. Bunun yanında obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,48$; $p=0,018$; $p<0,05$) bir korelasyon saptadık. Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,42$; $p=0,041$; $p<0,05$) bir korelasyon saptadık. Yani bel çevresi ve VKİ değerleri arttıkça adiponektin değerleri azalmaktaydı. Aralarında negatif yönlü bir ilişki vardı.

Bizim bulgularımız literatüre uygun olarak obez olgularda artmış abdominal yağ doku kitlesine ve bel çevresine rağmen serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermektedir. Biz obez bireylerde serum adiponektin seviyelerinin düşük olmasının birkaç nedeni olabileceğini düşündük. Obez bireylerde yağ dokusu kitlesinin artmasına bağlı olarak TNF- α düzeyleri de artmaktadır. Dolayısıyla artmış olan TNF- α düzeyleri adipoz dokuda adiponektinin hem sentez hem de salınımını azaltmış olabilir. Abdominal (viseral) yağ dokusu özellikle fonksiyonel olarak subkutan yağ dokusundan farklı olup metabolik olarak aktif yağ hücrelerinden oluşmuştur. Abdominal yağ dokusundaki artış hiperinsülinemi ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (145).

Yağ dokusundan salgılanan TNF- α 'nın insülin düzeyi ile de olan ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (79). İnsülin direnci ile hiperinsülinemi,

genellikle bir arada bulunmaktadır. Hiperinsülineminin ise sempatik sinir sisteminin aktivitesini arttırmak yoluyla adiponektinin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (45,77). Dolayısıyla obezitede serum adiponektin düzeylerinin azalmasının bir diğer nedeni de hiperinsülinemi ve insülin direnci olabilir. Obezite de dislipidemi, HT, DM ve sigara gibi aterosklerozun major risk faktörlerindedir (144). Obezite vasküler yatakta yapısal ve işlevsel bozukluklar yapmaktadır (148). Yapılan çalışmalar aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin obezite olduğunu ortaya koymuştur (7). Okamoto Y. ve ark. (66)'nın yapmış oldukları bir çalışmada kataterle damar hasarı oluşturulmuş bölgelerde subendotelyal adiponektin birikimleri olduğu gösterilmiş. Obez bireylerin aterosklerotik damar bölgelerindeki bu adiponektin birikimleri, obez bireylerdeki hipoadiponektineminin sebeplerinden biri olabilir. Kilo verme sağlandığında ise, bu kişilerde insülin duyarlılığında artış ve VKİ değerlerinde düşüş yaşanacağından adiponektin değerlerinde artış olması muhtemeldir.

Klinik çalışmalarda düşük serum adiponektin düzeylerinin, aterojenik lipit profili ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Adiponektin düzeyleri; açlık plazma insülin konsantrasyonu, AKŞ, OGTT'nin 2. saatindeki kan şekeri, T.Kol, Tg, LDL-C, SKB, DKB ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-C düzeyleriyle ise pozitif yönlü bir korelasyon göstermektedir (43,49,64,65).

Yamamoto ve ark. (65)'nin yapmış oldukları bir başka çalışmada normal kiloya sahip 967 Japon katılımcı çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada plazma adiponektin seviyeleri ile insülin, insülin direnci, T.Kol, Tg, LDL-C ve VKİ arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmış. Ek olarak HDL-C ile adiponektin seviyeleri arasında, pozitif yönlü bir korelasyonun varlığı da bu çalışmada gösterilmiş.

Ryo M. ve ark (166) tarafından yapılan bir çalışmada 479'u erkeklerden, 182'si ise kadınlardan oluşan toplam 661 kişilik metabolik sendromlu hasta grubunda serum adiponektin düzeyleri incelenmiş. Çalışmanın sonucunda hem erkeklerde hem de kadınlarda serum adiponektin seviyeleriyle Tg, SKB, DKB, AKŞ ve insülin ölçümleri arasında negatif yönlü bir korelasyon, adiponektin seviyeleriyle HDL-C ölçümleri arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmış. Ek olarak yalnızca erkeklerde ise adiponektin seviyeleri ile T.Kol arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş.

Yang WS. ve ark. (167) tarafından yapılan bir çalışmada da, 119'u bayan ve

69'u erkeklerden oluşan toplam 180 kişilik fazla kilolu ve obez Asyalı grup çalışmaya alınmış. Bu hastaların plazma adiponektin seviyelerinin VKİ, AKŞ, Tg, plazma insülin seviyeleri, hiperinsülinemi ve OGTT ile saptanan glikoz intoleransı ile negatif, HDL-C ile ise pozitif ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada T.Kol ve kan basıncı ile adiponektin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Stejkal D. ve ark. (168) tarafından yapılan "Tip 2 DM'li kişilerde metabolik kontrol kriteri olarak adiponektin seviyeleri" isimli çalışmada 58'i Tip 2 DM'li, 51'i ise erken yaşta ateroskleroz risk faktörlerine sahip toplam 109 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda adiponektin/VKİ indeksi ile AKŞ, Tg ve HbA1c seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon, adiponektin/VKİ indeksi ile HDL-C arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir.

Pima yerlileri ve Caucasian toplulukları gibi DM prevalansının yüksek olduğu toplumlarda plazma adiponektin seviyeleri ile vücut yağ dağılımı, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve postprandiyal glikoz düzeyi negatif korele bulunmuş. Multivaryans analizlerde hipoadiponektinemisinin adipozitenin derecesi ve glikoz intoleransından daha çok, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar düşük plazma adiponektin seviyelerinin saptandığı Tip 2 DM ve obezitede, hiperinsülinemi ve insülin rezistansının asıl belirleyici faktör olduğunu düşündürmektedir (49).

Hotta K. ve ark. (43)'nın Tip 2 DM'li bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, adiponektin seviyeleriyle HDL-C arasında pozitif, adiponektin seviyeleriyle Tg düzeyleri arasında ise negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Diyabeti olmayan obez ve normal kilolu kadın bireylerin dahil edildiği bir başka çalışmada ise plazma adiponektin düzeylerinin sadece VKİ ve vücut yağ dokusu miktarıyla değil, aynı zamanda serum leptin, açlık insülini ve hesaplanan HOMA-indeksi değerleriyle de negatif korele olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada bir kardiyak risk indeksi olan T.Kol./HDL-C oranı ile adiponektin seviyeleri arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (20).

Bizim çalışmamızda obez hipertansif gruptaki bireylerin AKŞ ve Tg değerleri obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden anlamlı olarak yüksek, HDL-C değerleri ise anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireylerin

LDL-C ve T.Kol. değerleri obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden yüksek olmasına rağmen gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $7,51\pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ iken, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $13,28\pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$).

Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin AKŞ değerleri, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin LDL-C, Tg ve T.Kol. değerleri nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerden yüksek, HDL-C değerleri de düşük olmasına rağmen gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $9,82\pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ iken, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $16,74\pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$).

Obez hipertansif gruptaki bireylerin AKŞ ve Tg değerleri nonobez hipertansif gruptaki bireylerden anlamlı olarak yüksek, HDL-C değerleri ise anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireylerin LDL-C ve T.Kol değerleri nonobez hipertansif gruptaki bireylerden yüksek olmasına rağmen gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $7,51\pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ iken, nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $9,82\pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$).

Bu alışmamızda ayrıca obez hipertansif gruptaki bireylerin adiponektin değerleri ile AKŞ değerleri arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,49$; $p=0,014$; $p<0,05$) adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$) ve adiponektin değerleri ile HDL-C arasında pozitif yönlü ($r=-0,54$; $p=0,007$; $p<0,05$) bir korelasyon saptadık. Yani HDL-C azalıp AKŞ, T.Kol. ve LDL-C arttıca adiponektin değerleri azalmaktaydı. Bu grupta adiponektin seviyeleri ile Tg seviyeleri arasında negatif yönlü bir ilişki vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0,15$; $p=0,500$; $p>0,05$).

Nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleri ile AKŞ arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,002$; $p<0,05$) ve adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,57$; $p=0,003$; $p<0,05$) bir korelasyon saptadık. Yani AKŞ, T.Kol. ve LDL-C değerleri arttıkça adiponektin değerleri azalmaktaydı. Adiponektin ile Tg arasında negatif yönlü ($r=-0,35$; $p=0,085$; $p>0,05$) ve adiponektin ile HDL-C arasında pozitif yönlü ($r=-0,390$; $p=0,054$; $p>0,05$) bir ilişki vardı ancak istatistiksel olarak önemli değildi.

Biz bu çalışmamızın sonucunda literatüre uygun olarak hiperlipidemik bireylerde serum adiponektin düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğunu tespit ettik. Korelasyon analizlerinin de gösterdiği gibi dislipidemi olan bireylerde adiponektin seviyeleri daha düşük seviyelerde olmaktadır. Hiperlipidemi olan bireylerde serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın muhtemel nedenlerinden biri var olan aterosklerotik lezyonlar olabilir. Adiponektin gelecekte dislipidemi tedavisi için iyi bir seçenek olabilir.

Adiponektinin erkeklerde kadınlara oranla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar (19,46,47,168) olduğu gibi cinsiyetle ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da (48,49) mevcuttur. Yamamoto Y. ve ark. (65)'nin yapmış oldukları bir çalışmada normal kiloya sahip 967 Japon katılımcı çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada kadın bireylerde erkeklerden daha fazla adiponektin düzeyleri olduğu tespit edilmiş.

Adiponektin seviyelerinin erkeklerde daha düşük çıkması nedeniyle adiponektin seviyeleri ile androjenler arasındaki ilişki araştırılmak istenmiş. Bu ilişkiyi ilk olarak Nishizawa H. ve ark. (26), in-vitro adiposit kültürleri ve in-vivo hayvan deneyleri ile göstermişler. Bu çalışmada; ögonadal ve hipogonadal farelerin yanısıra, in-vitro adiposit kültür ortamına da uygulanan testosteronun ortamdaki adiponektin düzeyini azalttığı, testosteron uygulamasının sonlandırılması ile hayvanlarda serum adiponektin konsantrasyonunun arttığı, kültür ortamında ise adipositlerden adiponektin sekresyonunun düzeldiği görülmüş. Aynı çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha düşük serum adiponektin seviyelerinin olduğu gösterilmiş. Erkeklerde insülin direnci ile atroskleroz gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiş. Saraheimo M. ve ark. (169)'nın 189 Tip 1 DM'li hasta üzerinde

yaptıkları bir çalışmada kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek adiponektin seviyelerinin olduğu rapor edilmiş. Lanfranco F. ve ark. (50)'nin primer ve sekonder hipogonadizmi erkek olgularda yaptıkları bir çalışmada, serum adiponektin konsantrasyonunun, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipogonadizmi erkek olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş ve testosteron replasman tedavisi ile serum testosteron düzeyleri normale getirildiğinde serum adiponektin düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada hem hipogonadlarda hem de ögonadal kontrol grubunda serum adiponektin seviyeleriyle testosteron konsantrasyonu arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Görüldüğü üzere adiponektin düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılığında androjenlerin rolü üzerinde durulmaktadır.

Çalışmada her grup içerisinde ayrı ayrı olmak üzere obez hipertansif grupta, nonobez hipertansif grupta, obez normotansif sağlıklı grupta ve nonobez normotansif sağlıklı grupta, erkek ve kadın bireylerin ortalama adiponektin değerlerini birbirleriyle karşılaştırdık. Burada gruplar içerisinde adiponektin değerleri açısından cinsiyetler arası farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışma sonucunda her dört grupta da kadın bireylerde erkeklere göre daha yüksek adiponektin düzeyleri tespit edilmesine rağmen, bu farklılık hiçbir grupta istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Sonucun istatistiksel açıdan anlamlı çıkmayışının sebebi, çalışmaya aldığımız gruplardaki birey sayısının yetersizliği olabilir.

Sigaranın kardiyovasküler hastalıklar ve HT ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Adiponektin düzeyleri ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, plazma adiponektin düzeyleri, aktif sigara içicilerinde hiç sigara içmeyenlere oranla belirgin olarak düşük bulunmuş. Aynı çalışmada fare adipozit kültürlerinde H_2O_2 ve nikotinin, doza bağımlı olarak adiponektin sekresyonunu azalttığı ve ayrıca direkt inhibisyon yolu ile de mRNA ekspresyonunu azalttığı saptanmış (170).

Miyazaki T. ve ark. (157) tarafından yapılan bir çalışmada 127 koroner arter hastası çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar sigara içiciliği bakımından; hiç içmemiş, eski içiciler ve mevcut içiciler olarak üç gruba ayrılmış. Adiponektin konsantrasyonunu hiç sigara içmeyenlerde $7,7 \mu\text{g/mL}$, eski içicilerde $5,9 \mu\text{g/mL}$, mevcut içicilerde ise $5,0 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş. Hiç sigara içmeyenlerle mevcut içiciler arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş ($p<0,05$). Ek

olarak adiponektin konsantrasyonu ile brinkman indexi (günde içilen sigara sayısı x alışkanlık yılı) de negatif korele bulunmuş ($r=-0,32$). Sigara iççilerinde adiponektin konsantrasyonlarının düşmesine neden olan birincil mekanizma, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artması, ikincil mekanizma ise postganglionik sempatik sinirlerin aktivasyonundaki artıştır. Aslında adrenerjik agonistler ve cAMP analoglarının adiponektin yayılımını inhibe ettiğine dair yayınlar mevcuttur (171). İndirekt olarak bir diğer mekanizma ise dolaşımdaki adiponektin tüketimi olabilir. Bu da sigara içimi ile, damar hasarlanmasında ortaya çıkan bazı moleküllerin adiponektini bağlaması ile oluşabilir. Adiponektinin damar intimasında bolca bulunan ve damar duvarı hasarlandığında ortaya çıkan Tip 1, Tip 3 ve Tip 4 kollojene bağlanması çok olasıdır (66).

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişkiyi de araştırmayı amaçladık. Obez hipertansif grupta sigara içenlerin adiponektin düzeylerini $6,12\pm 1,62$ $\mu\text{g/mL}$, sigara içmeyenlerin adiponektin düzeylerini ise $7,87\pm 2,11$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Nonobez hipertansif grupta sigara içenlerin adiponektin düzeylerini $8,58\pm 1,64$ $\mu\text{g/mL}$, sigara içmeyenlerin adiponektin düzeylerini $10,33\pm 3,14$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Her iki grupta da sigara içenlerde adiponektin düzeyleri sigara içmeyenlerden daha düşük olmaya eğilimli idi. Ancak sigara içen ve içmeyen bireylerin adiponektin düzeyleri arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p>0,05$). Sonucun istatistiksel açıdan anlamlı çıkmayışının sebebi, çalışmaya aldığımız gruplardaki birey sayısının yetersizliği olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yaşla beraber adipoz doku kitlesinin ve TNF- α düzeylerinin artmasına rağmen adiponektin düzeylerinin de arttığı tespit edilmiştir (21,22). Ancak Tsioufis C. ve ark. (23)'ün yapmış oldukları bir çalışmada bunun tam tersine, adiponektin seviyeleri ile yaş arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş. Bizim çalışmamızda da hem obez hipertansif grupta hem de nonobez hipertansif grupta Tsioufis C. ve ark. (23)'ün çalışmasına benzer şekilde serum adiponektin seviyeleri ile yaş arasında negatif yönlü bir korelasyon vardı. Ancak bu korelasyon istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p>0,05$). Sonucun istatistiksel açıdan anlamlı çıkmayışının sebebi, çalışmaya aldığımız gruplardaki birey sayısının yetersizliği olabilir.

Lindsay RS. ve ark. (82)'nin Tip 2 DM riski taşıyan Pima yerlilerinde yaptıkları bir çalışmada, bu kişilerin kontrollere göre daha düşük adiponektin seviyelerine sahip oldukları ortaya koyulmuş. Tip 2 DM'li bireylerin birinci derece akrabalarında plazma adiponektin düzeylerinin normal olmasına rağmen, adipoz dokudaki adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol gruplarına göre belirgin olarak azaldığı tespit edilmiş. Dolayısıyla bu vakalarda adiponektin gen ekspresyonunda bir disregülasyon olduğu gözlenmiş (86). Biz bu çalışmamızda hem obez hem de nonobez hipertansif grupta ailesel DM ve KVH öyküsü varlığında istatistiksel anlam taşımaya da serum adiponektin düzeylerinin daha da azaldığını tespit ettik ($p>0,05$). Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı çıkmayışı ise hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Diyabetik hastalardaki adiponektin düzeylerini araştıran çalışmalarda bugüne kadar birçok farklı sonuç rapor edilmiş. Tip 2 DM'li hastalarla yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeyleri genellikle düşük saptanırken (42,43,82,172), Tip 1 DM'li hastalarla yapılan çalışmalarda yüksek saptanmış (87-89).

Imagawa A. ve ark. (87)'nin Tip 1 DM'li hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş. Bu çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda görülen aksine, serum adiponektin düzeylerindeki artışın sebebinin insülin eksikliği olabileceği ve Tip 1 DM'li hastaların serum adiponektin düzeylerinde dolaşımdaki glikoz ve insülin düzeylerinin önemli rolü olduğu düşünülmüş (54,87). Benzer olarak Hadjaadj S. ve ark. (88)'nin Tip 1 DM'li hastalar üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırılan Tip 1 DM'li hastalarda serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca MAÜ'sü olan hastalarda olmayanlara oranla daha yüksek adiponektin düzeylerinin olduğu da görülmüş. Bu bulgular periferik insülin duyarlılığı ve regülasyonunda adiponektinin rolünün hala belirsiz olduğunu göstermektedir.

Lindström T. ve ark. (90)'nin 2006 yılında Tip 1 DM'li hastalarla yaptıkları bir çalışmada 10 yıldan fazla Tip 1 DM tanısı olan bu hastalarda serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş. Bu yüksek adiponektin düzeyinin DM'nin süresi ile birlikte bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle olabileceği ileri sürülmüş. Schalkwijk CG. ve ark. (173)'nin Tip 1 DM'li hastalar üzerinde yaptıkları

bir diğ er ç alışmada serum adiponektin düzeylerinin böbrek foksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili olarak yüksek olduğu saptanmış. Adiponektinin yüksek ç ıkmasının sebebinin de, Tip 1 DM'li hastalarda endotelyal ve vasküler hasarı azaltmak için ortaya ç ıkan fizyolojik konragulatuar mekanizmalar olabileceği düşünölmüş. Bu ç alışmada glomeruler filtrasyon hızı ile adiponektin arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmış ve MAÜ'lü hastalarda serum adiponektin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş. Saraheimo M. ve ark. (169)'nın 189 Tip1 DM'li hasta üzerinde yaptıkları bir ç alışmada ise hastalar makroalbuminürili, mikroalbuminürili ve normoalbuminürili olmak üzere üç gruba ayrılmış ve adiponektin düzeyleri bakımından birbirleriyle karşılaştırılmış. Sonuç olarak makroalbuminürisi olan grupta mikroalbumiürik gruptan daha yüksek, mikroalbuminürisi olan grupta da normoalbuminürik gruptan daha yüksek serum adiponektin düzeylerine rastlanılmış.

şu ana kadar sözü edilen ç alışmaların tümü diyabetli hastalar üzerinde yapılan ç alışmalardır. Diyabeti olmayan ve yeni tanı konulmuş EHT'si olan bireyler üzerinde Tsioufis C. ve ark. (23) tarafından yapılan bir ç alışmada 108 erkek hasta ç alışmaya dahil edilmiş ve bunların adiponektin düzeyleri ile hs-CRP düzeyleri ve üriner albumin atılım miktarları arasındaki ilişki araştırılmış. Bu ç alışmada albumin/kreatinin oranı temel alınarak hipertansif popölyasyon (n=108); normoalbuminürisi olanlar (n=80) ve mikroalbuminürisi olanlar (n=28) olmak üzere iki gruba ayrılmış. Bu iki grup, 110 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Ç alışmanın sonucunda hipertansif mikroalbuminürili grupta, hem hipertansif normoalbuminürili gruba hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük adiponektin düzeylerine rastlanılmış. Hipertansif normoalbuminürili grup ile kontrol grubu arasında ise adiponektin düzeyleri bakımından herhangi bir fark bulunamamış. Bu ç alışmada ayrıca mikroalbuminüri seviyeleri ile hs-CRP seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuş. Mikroalbuminüriyle hs-CRP'nin korelasyonunu, renal glomerulde direk yaralanmaya neden olan subklinik inflamasyona bağlamışlar. Alternatif olarak mikroalbuminüri ve düşük derecede inflamatuvar markerlerin artmış seviyelerinin, diffüz aterosklerotik hastalıkla birlikte olan altta yatan aynı biyolojik mekanizmanın iki yüzü olabileceğini söylemişler (23).

Biz bu ç alışmamızda obez hipertansif grupta, MAÜ(+) ve MAÜ(-) olan bireyleri tespit edip iki alt grup oluşturduk. Obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve

MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyleri, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırdık. MAÜ(+) olan alt grupta ortalama adiponektin değerini $6,62 \pm 1,36$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulurken, MAÜ(-) olan alt grupta ortalama adiponektin değerini $8,15 \pm 2,37$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. MAÜ(-) olan alt grupta adiponektin değerlerinin daha yüksek olmasına rağmen adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Obez hipertansif grubun MAÜ(+) alt grubundaki ortalama hs-CRP değeri, MAÜ(-) alt grubundan bir miktar yüksek olmasına rağmen aralarındaki aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ayrıca obez hipertansif grupta adiponektin değerleriyle MAÜ değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon ($r = -0,43$; $p = 0,037$; $p < 0,05$) da vardı.

Nonobez hipertansif grupta da MAÜ(+) ve MAÜ(-) olan bireyleri tespit edip iki alt grup oluşturduk. Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyleri, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırdık. MAÜ(+) olan alt grupta ortalama adiponektin değerini $7,65 \pm 1,79$ $\mu\text{g/mL}$, MAÜ(-) olan alt grupta ortalama adiponektin değerini ise $10,91 \pm 2,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) alt grubundaki ortalama hs-CRP değeri, MAÜ(-) alt grubundan yüksek olmasına rağmen aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ayrıca nonobez hipertansif grupta da adiponektin değerleriyle mikroalbuminüri değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon ($r = -0,56$; $p = 0,005$; $p < 0,05$) vardı.

Albumin/kreatinin oranı ile hs-CRP birlikteliğinin raporlandığı çalışmalar (174) olduğu gibi adiponektin ile hs-CRP'nin negatif korelasyonunu gösteren çalışmalar da (175-177) mevcuttur. Sirkülasyondaki adiponektin, vasküler endotel fonksiyonları ve inflamatuvar reaksiyonları düzenlediği için azalmış adiponektin seviyelerinin hipertansiyonu ve mikroalbuminürisi olan vakalarda gözlenen inflamatuvar olaylardan kısmen sorumlu olabileceğini söylemek yanlış olmaz. Adiponektin ve albumin/kreatinin oranı ayrıca hiperinsülinemik durumla yaygın şekilde desteklenmeleri nedeniyle ve mikroalbuminürinin de metabolik sendromun bir bileşeni olabileceği düşünüldüğünden bu ikisi korele olabilirler. Ek olarak yaygın genetik geçmiş; albumin/kreatinin oranının artmış miktarlarına ve adiponektinin azalmış seviyelerine sebep olabilir ve bu durum hipertansiyonlu hastaları predispoze

edebilir (23).

Çalışmaya aldığımız hastalarda araştırdığımız bir diğer parametre de hs-CRP düzeyleriydi. CRP'nin plazma seviyesi, akut ve kronik uyarının neden olduğu değişik infeksiyonlarda, yanıkta, operasyon esnasında, majör travmalarda ve diğer inflamatuvar durumlarda belirgin olarak artmaktadır. Bu gibi durumlarda birçok akut faz proteininin plazma seviyesi iki kat artarken, CRP seviyesi yüz kat veya daha fazla artmaktadır (105,106).

Yakın zamana kadar sadece interlökin uyarısıyla ve karaciğerde yapıldığı sanılmakta iken, son yapılan çalışmalarla koroner arter düz kas hücrelerinde ve hastalıklı periferik damarlarda da CRP sentezinin yapıldığı ortaya koyulmuştur. Aterosklerotik damarlardaki CRP mRNA düzeyleri, karaciğerdeki ve sağlıklı damarlardaki düzeylerine oranla 7 ila 10 kat daha fazla artmış bulunur (107). CRP'nin aterosklerotik plaklardaki varlığı kompleman proteinleri ile ilişkili bulunmuştur (178). İnsan CRP'si C1q aracılığı ile klasik kompleman yolunu aktive etmektedir (179). Erken dönem aterosklerotik lezyonlarda yaygın CRP birikimleri tespit edilmiştir. CRP bu lokalizasyonlarda terminal kompleman kompleksi ile birlikte görülmüştür. Ani ölüm nedeni ile yaşamını yitirenlerin aterotrombotik lezyonlarının lipid çekirdeklerinde CRP bulunduğu tespit edilmiştir (108). Ayrıca foam hücrelerinin CRP açısından pozitif boyanma verdikleri de tespit edilmiştir. CRP'nin kompleman sistemini aktifleyip foam hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunarak aterosklerotik lezyon oluşumunu başlattığı ileri sürülmüştür (109).

HsCRP, metabolik sendromun parametreleri olan yüksek Tg, düşük HDL-C, obezite, HT, yüksek glikoz değerleri, bozulmuş fibrinolizis ve insülin direnci ile yakın korelasyon göstermektedir. Parametre sayısı arttıkça hs-CRP değerleri de artmaktadır. Metabolik sendromun tüm seviyelerinde gelecekteki kardiyovasküler risk açısından hs-CRP ilave prognostik değer taşımaktadır. Yapılmış olan majör prospektif çalışmaların verilerinde >3 mg/L hs-CRP ve metabolik sendromlu olanlarda en kötü vasküler sürvi gözlenirken, hs-CRP <3 mg/L ve metabolik sendromu olmayanlarda en iyi vasküler sürvi tespit edilmiştir (119).

VKİ ve CRP konsantrasyonları arasında pozitif yönlü bir ilişki vardır (120). Hem viseral hem de subkutan adipoz dokudan sentezlenen sitokinler CRP artışında rol oynamaktadır. TNF- α ve IL-6 adipoz doku kaynaklı olup, CRP artışında etkili

olan sitokinlerdendir (114,117). Sağlıklı obez kadınlarda; yağ oranı düşük diyetle enerji kısıtlaması yapılarak VKİ’de azalma sağlandığında, CRP düzeylerinde azalma sağlandığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla ateroskleroz riskinin kilo verme ile düşürülebileceği bildirilmiştir (122). Plazma hs-CRP düzeyleri obezite ve obezite ile ilişkili olan hastalıklarla bağlantılıdır. Bunlar arasında insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemi sayılabilir. Araştırmacılar kilo kaybı ile birlikte hs-CRP düzeyinin azaldığını göstermişlerdir (120,121).

Literatürde hs-CRP düzeylerinin sağlıklı değerlendirilmesi için 2 hafta arayla 2 ölçüm yapılması ve ortalamasının kullanılması önerilmektedir. Ayrıca hs-CRP ölçümlerinin inflamasyon ya da infeksiyonu olanlarda yapılmaması, 10 mg/L ve üzerinde olan değerlerin ise tekrarlanması ve yüksekliğin kaynağının araştırılması önerilmektedir (113). Kardiyak risk profili açısından Hs-CRP düzeyleri kategorize edildiğinde 1 mg/dl’den az değerler düşük riskli; 1–3 mg/dl arasındakiler orta derecede riskli ve 3 mg/dl’den yüksek değerler ise yüksek derecede riskli kabul edilmektedir (112). Ancak biz bu çalışmamızda hs-CRP ölçümünü yapan laboratuvarın kullanmış olduğu hs-CRP kitinin vermiş olduğu “normal değer aralığı”nı dikkate aldık. Buna göre gruptaki bireylerin hs-CRP değerlerini normal (0–7,4 mg/L) veya yüksek ($\geq 7,5$ mg/L) olarak sınıflandırdık. Biz bu çalışmamızda hs-CRP’deki non-spesifik akut yükselmelerin sonuçlarımızı etkilememesi için 10 mg/dl ve üzerinde çıkan hs-CRP değerlerini çalışma dışında tuttuk.

Çalışmamızda obez hipertansif grup ile obez normotansif sağlıklı grubun, nonobez hipertansif grup ile nonobez normotansif sağlıklı grubun ve obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif grubun ortalama hs-CRP değerlerini karşılaştırdık. Her üç karşılaştırmada da hs-CRP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulamadık ($p>0,05$). Obez hipertansif grubun MAÜ(+) olan alt grubuyla MAÜ(-) olan alt grubunun ortalama hs-CRP değerlerini karşılaştırdığımızda da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0,05$). Aynı şekilde nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) olan alt grubuyla MAÜ(-) olan alt grubunun ortalama hs-CRP değerlerini karşılaştırdığımızda da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0,05$).

Ouchi N. ve ark. (69) tarafından yapılan bir çalışmada, anjiyografik olarak KAH tanısı almış 71 kişilik hasta grubu ile anjiyografik olarak normal koroner

arterlere sahip 30 kişilik kontrol grubundan oluşan toplam 101 erkek birey çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmanın sonucunda plazma adiponektin düzeyleri ile plazma hs-CRP düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuş. Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında koroner arter hastalıklı bireylerde hs-CRP seviyesi yüksek, adiponektin seviyesi ise düşük bulunmuş. Bu çalışmada hs-CRP mRNA'sının da adiponektin gibi yağ dokudan eksprese edildiği gösterilmiş. Yine aynı çalışmada anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı almış hastaların ciltaltı yağ dokusunda saptanan hs-CRP mRNA'sı ve adiponektin mRNA'sı arasında negatif yönlü bir korelasyon elde edilmiş. Yamamoto Y. ve ark. (65)'nin yapmış oldukları bir başka çalışmada normal kiloya sahip 967 Japon katılımcı çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada normal kilodaki 262 Japon bayan katılımcıda, adiponektin seviyeleri ile hs-CRP seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmış. Tsioufis C. ve ark. (23)'nin yapmış oldukları bir başka çalışmada, adiponektin seviyeleri ile hs-CRP seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon elde edilmiş. Akut miyokard infarktüsülülere kapsayan başka bir çalışmada akut miyokard infarktüsünün erken döneminde plazma adiponektin seviyelerinin azaldığı ve plazma CRP düzeyleri ile negatif korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiş (180).

Biz de bu çalışmamızda benzer şekilde obez hipertansif grupta adiponektin seviyeleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü bir korelasyon ($r=-0,45$; $p=0,028$; $p<0,05$) elde ettik. Aynı şekilde nonobez hipertansif grupta da adiponektin seviyeleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü bir korelasyon ($r=-0,52$; $p=0,010$; $p<0,05$) bulduk. Obez hipertansif grupta hs-CRP değeri 0–7,4 mg /L arası olanlarla 7,5 mg/ L ve üzeri olanların ortalama adiponektin değerlerini karşılaştırdığımızda; hs-CRP değeri 0–7,4 mg /L arası olanlarda ortalama adiponektin değerini 8,24±2,45 µg/mL olarak bulurken, hs-CRP değeri 7,5 mg/ L ve üzeri olanlarda ortalama adiponektin değerini 6,64±1,25 µg/mL olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Nonobez hipertansif grupta da hs-CRP değeri 0–7,4 mg /L arası olanlarla 7,5 mg/ L ve üzeri olanların ortalama adiponektin değerlerini karşılaştırdığımızda; hs-CRP değeri 0–7,4 mg /L arası olanlarda adiponektin ortalama değerini 10,65±2,54 µg/mL bulurken, hs-CRP değeri 7,5 mg/ L ve üzeri olanlarda ortalama adiponektin değerini 7,35±2,48 µg/mL olarak bulduk. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonuçları Ouchi N ve ark. (69), Tsioufis C ve ark. (23) ve Yamamoto Y ve ark.(65)'nin çalışma sonuçları ile benzerdir. Sonuçlarımız adiponektin ve hs-CRP'nin zıt ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir. Hem obez hipertansif grupta hem de nonobez hipertansif grupta serum hs-CRP seviyeleri yükseldikçe adiponektin düzeyleri azalmaktadır. Adiponektin ile hs-CRP arasındaki bu resiprokal ilişki, ateroskleroz ve vasküler inflamasyona karşı adiponektinin koruyucu bir rolü olduğu fikrini desteklemektedir. Adiponektin düzeylerindeki azalmalar sistemik inflamasyon durumlarına yanıt olabilir. Bu durum hs-CRP düzeylerindeki artışlarla örtüşmektedir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 24 ile 64 yaş arası 40'ı erkek ve 40'ı kadın toplam 80 birey dahil edildi. 2'si hasta grubu, diğer 2'si ise kontrol grubu olmak üzere toplam 4 adet grup oluşturuldu. Obez hipertansif grubun (n=24) kontrol grubu obez normotansif sağlıklı gruptu (n=16). Nonobez hipertansif grubun (n=24) kontrol grubu ise nonobez normotansif sağlıklı gruptu (n=16).
2. Obez hipertansif grubun 10'u erkek (%41,7), 14'ü kadın (%58,3) idi. Obez normotansif sağlıklı grubun 7'si erkek (%43,8), 9'u kadın (%56,3) idi. Nonobez hipertansif grubun 14'ü erkek (%58,3), 10'u kadın (%41,7) idi. Nonobez normotansif sağlıklı grubun 9'u erkek (%56,3), 7'si kadın (%43,8) idi.
3. Obez hipertansif gruptaki bireylerin yaş ortalaması $47,20 \pm 8,84$ yıl iken nonobez hipertansif gruptaki bireylerin yaş ortalaması $48,41 \pm 9,49$ yıl idi. Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerinin yaş ortalaması $45,56 \pm 5,93$ yıl iken nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin yaş ortalaması $44,75 \pm 9,48$ yıl idi.
4. Obez hipertansif gruptaki bireylerin hipertansiyonları vardı ve VKİ'leri 30'a eşit veya 30'dan fazlaydı. Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ise VKİ'leri 30'dan düşük olup yine hipertansiyonları vardı. Kontrol gruplarından obez normotansif sağlıklı grup bireylerinin hipertansiyonları yoktu ve VKİ'leri 30'a eşit veya 30'dan fazlaydı. Nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ise VKİ'leri 30'dan düşük olup hipertansiyonları yoktu. Kontrol grubu bireyleri hasta grubu bireylerine, yaş ve VKİ bakımından benzerdi. Kontrol grubu bireyleri hasta grubu bireyleri ile aynı coğrafi bölgede yaşayan ve kültürel olarak benzer alışkanlığa sahip olan insanlardı.
5. Obez hipertansif gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi ve VKİ ölçümleri, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi ve VKİ ölçümleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$). Aynı şekilde nonobez hipertansif gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi ve VKİ ölçümleri, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin yaş, bel çevresi ve VKİ ölçümleri ile karşılaştırıldığında da gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$).

6. Obez hipertansif gruptaki bireylerin DKB ve SKB ölçümleri, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin DKB ve SKB ölçümleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Nonobez hipertansif gruptaki bireylerin DKB ve SKB ölçümleri, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin DKB ve SKB ölçümleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).
7. Obez normotansif sağlıklı grup ve nonobez normotansif sağlıklı grupta hs-CRP kod değeri yüksek olarak saptanan birey bulunmazken, obez hipertansif bireylerin %45,8'inde, nonobez hipertansif bireylerin ise %25'inde hs-CRP kod değeri yüksek olarak saptanan birey vardı.
8. Obez hipertansif grupta, ailelerinde DM öyküsü bulunan 13 kişi var iken nonobez hipertansif grupta bu sayı 8 idi. Obez hipertansif grupta, ailelerinde KVH öyküsü bulunan 13 kişi var iken nonobez hipertansif grupta bu sayı 12 idi.
9. Obez hipertansif grupta MAÜ(+) olan birey sayısı 14 iken, MAÜ(-) olan birey sayısı 10 idi. Nonobez hipertansif grupta MAÜ(+) olan birey sayısı 16 iken, MAÜ(-) olan birey sayısı 8 idi.
10. Obez hipertansif grubun 5 kişisi (%20,8) sigara içiyorken, 19 kişisi (%79,2) sigara içmiyordu. Nonobez hipertansif grubun 7 kişisi (%29,2) sigara içiyorken, 17 kişisi (%70,8) sigara içmiyordu. Kontrol gruplarında ise hiç sigara içen yoktu.
11. Obez hipertansif gruptaki bireyler ile obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; obez hipertansif grubun ortalama adiponektin değeri $7,51\pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, obez normotansif sağlıklı grubun adiponektin ortalama değeri $13,28\pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireyler ile obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin AKŞ, T.Kol, Tg HDL-C, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ ortalama değerleri değerleri karşılaştırıldığında T.Kol, LDL-C ve hs-CRP yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0,05$), AKŞ, Tg, HDL-C ve MAÜ yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$).
12. Nonobez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin AKŞ, T.Kol, Tg HDL-C, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ ortalama değerleri

değerleri karşılaştırıldığında T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), AKŞ ve MAÜ yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Nonobez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; nonobez hipertansif grubun ortalama adiponektin değeri $9,82\pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, nonobez normotansif sağlıklı grubun ortalama adiponektin değeri $16,74\pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$, $p<0,05$).

13. Obez hipertansif gruptaki bireylerin bel çevresi, VKİ, AKŞ ve Tg değerleri nonobez hipertansif gruptaki bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$), HDL-C değerleri ise istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Obez hipertansif grup ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama yaş, SKB, DKB, T.Kol, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Obez hipertansif gruptaki bireyler ile nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında ise; obez hipertansif grubun ortalama adiponektin değeri $7,51\pm 2,12$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, nonobez hipertansif gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değeri $9,82\pm 2,87$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$).
14. Obez normotansif sağlıklı gruptaki bireyler ile nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin değerlerini karşılaştırdığımızda; obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin ortalama değeri $13,28\pm 2,07$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, nonobez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerin ortalama adiponektin ortalama değeri $16,74\pm 4,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$; $p<0,05$).
15. Obez hipertansif gruptaki bireylerle nonobez hipertansif gruptaki bireylerin tümü “hasta grubu” olarak, obez normotansif sağlıklı gruptaki bireylerle nonobez normotansif sağlıklı gruptaki gruptaki bireylerin tümü de “kontrol grubu” olarak değerlendirilmeye alınıp, hasta grubu ile kontrol grubu çeşitli parametreler açısından karşılaştırıldığında; yaş, bel çevresi ve VKİ yönünden gruplar arası

farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$). Hasta grubunun SKB, DKB, AKŞ, T.Kol, Tg, LDL-C, hs-CRP ve MAÜ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$), HDL-C değerleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Hasta grubu bireyleri ile kontrol grubu bireylerinin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında; hasta grubu bireylerinin ortalama adiponektin değeri $8,66\pm 2,75$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, kontrol grubu bireylerinin ortalama adiponektin değeri $15,01\pm 3,99$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$; $p<0,05$).

16. Hs-CRP ölçümü normal veya yüksek olarak değerlendirilen bireylerin grup içerisindeki sayıları ve yüzdeleri dikkate alınarak karşılaştırma yapıldığında, obez hipertansif grup ile obez normotansif sağlıklı grup, nonobez hipertansif grupla da nonobez normotansif sağlıklı grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,05$).
17. Hem obez hipertansif grupta hem de nonobez hipertansif grupta, sigara içen ve içmeyen bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük adiponektin değerlerine rastlanıldı. Ancak sigara içenlerle içmeyenler arasında, adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).
18. Hem obez hipertansif grupta hemde nonobez hipertansif grupta, ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunan bireyler ile bulunmayan bireylerin adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında; ailelerinde Tip 2 DM öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre daha düşük adiponektin değerlerinin olduğu tespit edildi. Ancak adiponektin değerlerindeki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
19. Obez hipertansif grupta ailelerinde KVH öyküsü bulunanlardaki ortalama adiponektin değeri $6,70\pm 1,26$ $\mu\text{g/mL}$ iken, bulunmayanlardaki değer $8,46\pm 2,57$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,007$; $p<0,05$). Nonobez hipertansif grupta da ailelerinde KVH öyküsü bulunanlarda bulunmayanlara göre daha düşük adiponektin düzeyleri tespit edildi. Ancak aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
20. Obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, AKŞ,

T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında AKŞ, HDL-C ve Tg yönünden farklılık önemli ($p<0,05$) bulunurken, T.Kol, LDL-C ve hs-CRP yönünden farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; MAÜ(+) olan grupta ortalama adiponektin değeri $6,62\pm 1,36$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, MAÜ(-) olan grupta ortalama adiponektin değeri $8,15\pm 2,37$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Ancak obez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt grupları arasındaki adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

21. Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, AKŞ, T.Kol, Tg, HDL-C, LDL-C ve hs-CRP değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında T.Kol, Tg ve LDL-C yönünden aralarındaki farklılık önemli ($p<0,05$) bulunurken, AKŞ, HDL-C ve hs-CRP yönünden aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$). Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt gruplarındaki bireyler, adiponektin değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; MAÜ(+) olan grupta ortalama adiponektin değeri $7,65\pm 1,79$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunurken, MAÜ(-) olan grupta ortalama adiponektin değeri $10,91\pm 2,71$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulundu. Nonobez hipertansif grubun MAÜ(+) ve MAÜ(-) alt grupları arasındaki adiponektin değerleri açısından olan bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).
22. Obez hipertansif grupta hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg /L arası) olanların ortalama adiponektin değerleri $8,24\pm 2,45$ $\mu\text{g/mL}$ iken, yüksek (7,5 mg/L ve üzeri) olanların ortalama adiponektin değerleri $6,64\pm 1,25$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Nonobez hipertansif grupta hs-CRP değeri normal (0–7,4 mg /L arası) olanların ortalama adiponektin değerleri $10,65\pm 2,54$ $\mu\text{g/mL}$ iken, yüksek (7,5 mg/L ve üzeri) olanların ortalama adiponektin değerleri $7,35\pm 2,48$ $\mu\text{g/mL}$ idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).
23. Hem hasta hem de kontrol gruplarında olmak üzere her grubun kendi içerisinde kadın ve erkek bireylerin ortalama adiponektin değerleri karşılaştırıldığında

kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek adiponektin değerleri saptanmasına rağmen aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adiponektin açısından cinsiyetler arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$).

24. Obez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile bel çevresi arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,48$; $p=0,018$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile SKB arasında negatif yönlü ($r=-0,46$; $p=0,022$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile DKB arasında negatif yönlü ($r=-0,47$; $p=0,020$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile AKŞ arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,49$; $p=0,014$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile HDL-C arasında pozitif yönlü ($r=-0,54$; $p=0,007$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,58$; $p=0,003$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü ($r=-0,45$; $p=0,028$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile MAÜ arasında negatif yönlü ($r=-0,43$; $p=0,037$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Obez hipertansif grupta adiponektin ile yaşı ve adiponektin ile trigliserit arasında korelasyon bulunamadı.
25. Nonobez hipertansif grupta adiponektin değerleri ile bel çevresi arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,004$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,42$; $p=0,041$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile SKB arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,004$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile DKB arasında negatif yönlü ($r=-0,55$; $p=0,005$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile AKŞ arasında negatif yönlü ($r=-0,59$; $p=0,002$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile T.Kol arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,002$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile LDL-C arasında negatif yönlü ($r=-0,57$; $p=0,003$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile hs-CRP arasında negatif yönlü ($r=-0,52$; $p=0,010$; $p<0,05$), adiponektin değerleri ile MAÜ arasında negatif yönlü ($r=-0,56$; $p=0,005$; $p<0,05$) bir korelasyon bulundu. Nonobez hipertansif grupta adiponektin ile yaşı, HDL-C ve trigliserit arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

8. KAYNAKLAR

1. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955–64.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305–13.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003; 290(2):199–206.
4. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16(2):230.
5. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. In: Özcan N, ed. *Koroner Kalp Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yayınları; 1997:129–63.
6. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004;88: 63–82.
7. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III15–9.
8. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–92.
9. Oğuz A. Hipertansiyon ve ateroskleroz. In: Görpe U, İlerigelen B, eds. *Ateroskleroz El Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Ateroskleroz Derneği Yayınları; 2002;55–68.
10. Lebovitz HE. Component of insulin resistance syndrome. *Clinician's manual on insulin resistance*. 1st ed. London: Science Press; 2002:16–25.

11. Çağlar N, Tulunay C. Hipertansiyon ve ateroskleroz. *Folia (Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi)* 2002; 2:17–21.
12. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25: 412–420.
13. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1–2):1–12.
14. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723–32.
15. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002;277(29):25863–6.
16. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):293–300.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473–6.
18. Berg AH, Combs TP, Scherer PE ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84–9.
19. 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.
20. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.*

2002;87(6):2764–9.

21. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T; Funagata study. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2015–20.
22. 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.
23. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, Toutouzas P, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2005;96(7):946–51
24. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:146–54.
25. 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.
26. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002;51(9):2734–41.
27. 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 (Tokyo)*. 1996;120(4):803–12.
28. 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.

29. 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 lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941–6.
30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2461–8.
31. Yetkin DÖ. Adiponektin. *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi.* 2005;14(6):190–93
32. 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.
33. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2442–50.
34. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):134–41.
35. 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.
36. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001;108(12):1875–81.
 37. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112(1):91–100.
 38. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem.* 2002;277(22):19521–9.
 39. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947–53.
 40. Beltowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit.* 2003;9(2):RA55–61.
 41. Kappes A, Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res.* 2000;32(11–12):548–54.
 42. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U, Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1784–92.
 43. 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.
 44. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential

- hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16: 72–5.
45. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:142–6.
 46. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765–73.
 47. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(5):349–53.
 48. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, Maas D, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Matsuzawa Y, Blangero J, Cohen D, Kissebah A. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4321–5.
 49. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930–5.
 50. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(4):500–7.
 51. Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5: 131–5.
 52. Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, Nishida M, Oritani K, Miyagawa J, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1303–10.
 53. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel

- interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2714–8.
54. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(3):1084–9.
 55. Santini F, Marsili A, Mammoli C, Valeriano R, Scartabelli G, Pelosini C, Giannetti M, Centoni R, Vitti P, Pinchera A. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(2):RC5–7.
 56. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in ob/ob mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(6):1266–71.
 57. Haluzik M, Parízková J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123–9.
 58. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90(5):3–10.
 59. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal 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):827–47.
 60. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002;25(2):376–80.
 61. 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 PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology.* 2002;143(3):998–1007.

62. Tajiri Y, Hiramatsu S, Karashima T, Mimura K, Umeda F: Adiponectin as a reliable marker for insulin resistance in type 2 diabetic patients (Abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2): 2002: A305.
63. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*. 2002;17: 99–104.
64. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*. 1996;12(3):318–20.
65. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(2):137–42.
66. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47–50.
67. 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.
68. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105(24):2893–8.
69. 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.
70. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37487–91.
71. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021–6.
72. 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.
73. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandqvist M, Brekke H, Caidahl K, Forsberg M, Volkman R, Carvalho E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wiklund O, Yang X, Taskinen MR, Smith U. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J*. 2003;17(11):1434–40.
74. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3236–40.
75. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*. 2004;40:177–84.
76. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear

- receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(1):151–8.
77. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2001;14: 116–125.
 78. Stefan N, Vazorova B, Funahashi T, Matsuwa Y. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884–88.
 79. Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 1999;245(6):621–5.
 80. Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:119–26.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361(9353):226–8.
 84. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001;50(5):1126–33.
 85. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in

- 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol.* 1999;146(3):609–20.
86. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(2):443–8.
87. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(9):1665–6.
88. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M; SURGENE Study Group; DESIR Study Group. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia.* 2005;48(6):1088–92.
89. Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia.* 2005;48(9):1911–8.
90. Lindström T, Frystyk J, Hedman CA, Flyvbjerg A, Arnqvist HJ. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(6):776–82.
91. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, Nomura N, Miyazaki A, Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2003;26(2):285–9.
92. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, Baxi S, Mudaliar SR, Henry RR. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes.* 2003;52(3):667–74.
93. 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.

94. 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.
95. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1354–61.
96. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11371–6.
97. Hother-Nielsen O, Landau BR, Chandramouli V, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *Diabetes*. 2003;52(2):260–7.
98. Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(6):1334–41.
99. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10697–703.
100. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*. 2002;440(2–3):213–21.
101. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(4):861–5.
102. 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):3815–19.

103. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol*. 1985;27: 83–111.
104. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2000;192(9):1353–64.
105. Dale M, Foreman M, John C. The acute phase response. *Textbook of immunopharmacology*. Third edition 1994: 269-276.
106. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1(8221):653–7.
107. Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten* 2005;9(1):1–4.
108. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev*. 2004;25(1):153–75.
109. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(9):1386–92.
110. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499–511.
111. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med*. 2004;21(8):810–7.
112. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001;47(3):403–11.

113. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557–65.
114. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972–8.
115. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Preclinical atherosclerosis and inflammation in 61-year-old men with newly diagnosed diabetes and established diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(4):880–4.
116. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(5):1596–600.
117. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002;106(23):2908–12.
118. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98(9):839–44.
119. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2818–25.
120. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20(13):954–9.
121. Tracy RP, Kuller LH, Psaty BM, Cushman M, Meilahn EN, Smith N. C-reactive protein and incidence of cardiovascular disease in older women: the rural health promotion project and the cardiovascular health study. *Circulation*

- 1996; 93: 622.
122. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(6):968–70.
123. Kazunori S, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 1–12.
124. Kaplan NM. Microalbuminuria: A risk factor of vascular and renal complications of hypertension. *Am J Med* 1992; 92 (4–13) 85–125.
125. Ganda O. Microalbuminuria: Worth screening for in early morning urine samples in diabetic, hypertensive and elderly patients *BMJ.* 1992;304:1196–97.
126. Mogensen CE. Mikroalbuminüri; Bir Uç Organ Hasarı Göstergesi. Science Press. Türkçesi: Turgut Yayıncılık. 2004 s:1–10.
127. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabet Med.* 1987;4(5):437–40.
128. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens.* 2002;20(3):353–5.
129. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* 9. edisyon, Türkçesi. W.B Sanders Company, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996 s:321–22.
130. Mogensen CE. Mikroalbuminüri; Bir Uç Organ Hasarı Göstergesi. Science Press. Türkçesi Turgut Yayıncılık. 2004 s:51–63.
131. Yenice Ş, Müftüoğlu O, Yılmaz N, Yalçın S. Diabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü (ön habercisi): Mikroalbuminüri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 1992;12 (5):377–381.
132. Donovan SJ. Microalbuminuria: prognostic marker of cardiovascular disease in essential hypertension. *Br J Biomed Sci.* 2000;57(4):267–8.
133. Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl.* 1998;68:S51–4.
134. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential

- hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(6):973–95.
135. Murray CJ, Lope AD. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996; 274: 740–3.
136. Smith DH. Strategies to meet lower blood pressure goals with a new standard in angiotensin II receptor blockade. *Am J Hypertens.* 2002;15(10 Pt 2):108–14.
137. Kumbasar A. Arteriyel Hipertansiyon. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K ve ark.(eds): *Temel İç Hastalıkları 1. baskı.* Ankara: Güneş Kitabevi, 1996; 267–84.
138. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289(19): 2560–74.
139. Stroebel RJ, Broers JK, Houle SK, Scott CG, Naessens JM. Improving hypertension control: a team approach in a primary care setting. *Jt Comm J Qual Improv.* 2000;26(11):623–32.
140. *Cecil Essentials of Medicine.* Türkçesi. Beşinci Baskı. Çeviri Editörü: Hayrünnisa Çavuşoğlu. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 157–63.
141. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 2):2–8.
142. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Inhibitors of the renin-angiotensin system. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(2A):274–8.
143. Gök H. Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2002;619–630
144. Gök H. Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. 2002;195–214
145. Taşan E. Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(37):1–4
146. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic Report of a WHO Cosultation on Obesity. Geneva,1997.p.3–5.
147. Clinical Guidelines on the Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. National Institute of

- Health. *Obes Res* Sep 01,1998,6:51–209.
148. Kaya A. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003, Volume 7, Number 2, 13–21.
149. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 2):50-52.
150. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):103–115.
151. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol*. 2002;15(5):507–11.
152. Tsigos C, Kyrou I, Tsapogas P, Tentolouris N, Diakoumopoulou E, Kirlaki E, Tsiotra PC, Raptis SA, Katsilambros N. Plasma resistin levels are elevated in obese women and correlate with insulin levels. *Int J Obes* 26 (Suppl 1); 2002: S22.
153. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000;404(6778):632–4.
154. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–26.
155. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. Baskı. Yayın Editörü: Uzm. Dr. Arif Nihat Dursun. Çeviri: Uzm. Dr. Türkeş Ülger, Dr. Ahmet Yüksel, Dr. Mustafa Talay, Dr. Murat Kahramanoğlu. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. İstanbul. 2003, 1. Cilt, (1), 6; 1–12.
156. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251(4995):788–91.
157. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2003;89(6):663.
158. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity.

- Diabetes Care. 2003;26(8):2383–8.
159. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(5):421–4.
 160. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD. Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women. *Metabolism*. 2004;53(3):280–3.
 161. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11(9):1048–54.
 162. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(3):332–8.
 163. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1066–71.
 164. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799–804.
 165. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1594–602.
 166. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975–81.
 167. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL,

- Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002;10(11):1104–10.
168. Stejskal D, Růžicka V, Adamovská S, Juráková R, Prosková J, Jedelský L, Bartek J. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003;147(2):167–72.
169. Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, Flyvbjerg A, Groop PH; FinnDiane study group. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1410–4.
170. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Ogihara T. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension.* 2005;45(6):1094–100.
171. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J.* 2002;367:677–85.
172. Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, Matsuki M, Kaku K. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med.* 2004;21:881–8.
173. Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):129–35.
174. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, Penno G. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(12):2414–9.
175. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1680–7.

176. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):85–9.
177. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2450–7.
178. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2094–9.
179. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;389:235–50.
180. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2003;89(6):667.