



T.C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE  
CİDDİYETİ İLE SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ VE  
ADİPONEKTİN rs 266729 GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. Şükran ERDEM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**

**İSTANBUL – 2012**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın **Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Cemşid DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti başkan yardımcısı çok değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU**'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Hakan BERKKAN**'a ve kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Canan Efendigil KARATAY** Hocam'a

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, tüm uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**'ye, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Nurcan ARAT**'a, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Saide AYTEKİN**'e, invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Vedat AYTEKİN**'e ve **Prof. Dr. Murat GÜLBARAN**' a,

Tez çalışmalarım esnasında benden desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın **Yard. Doç. Dr. Veysel Sabri HANÇER**'e, **Yard. Doç. Dr. Sanem BULUT**'a ve **Doç. Dr. Uzay GÖRMÜŞ**'e ,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan aileme, varlığı ile hayatımıza bambaşka bir renk katan oğlum **O. Emre ERDEM**'e, sevgili eşim **Orhan ERDEM**'e ve tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

# 1 İÇİNDEKİLER

---

1	İÇİNDEKİLER .....	3
2	ÖZET .....	9
3	ABSTRACT .....	11
4	GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER .....	12
4.1	Ateroskleroz .....	12
4.1.1	Aterogenezde Rol Alan Hücreler ve Maddeler .....	13
	Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler .....	14
4.1.2	Aterogenezde Temel Basamaklar .....	15
4.1.3	Ateroskleroz Patogenezini Açıklamaya Yönelik Hipotezler .....	18
4.1.4	Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	18
4.2	Yağ Dokusu ve Adipokinler .....	27
4.2.1	Yağ Dokusu .....	27
4.2.2	Adiponektin .....	33
4.2.3	Leptin: .....	47
4.3	Alkolik Olmayan Karaciğer yağlanması, Kardiyovasküler Risk, Adiponektin ve Leptin.....	50
5	AMAÇ.....	52
6	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	53
7	ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	54
7.1	Biyokimyasal Değerlendirme .....	55
7.2	rs266729 Genotiplendirmesi İçin Gerçekleştirilen Genetik Analizler .....	55
7.2.1	Genomik DNA İzolasyonu:.....	55
7.2.2	Genomik DNA'nın Kalitatif Tayini .....	56
7.2.3	rs266729 için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) .....	56
7.3	Ultrasonografik Ölçümler.....	57
7.3.1	Batın Ultrasonografisi .....	57
7.3.2	Karotis İntima- Media Kalınlığı ( KİMK) .....	58
7.4	Bilgisayarlı Tomografi .....	58
7.5	Koroner Anjiyografi .....	59
7.5.1	Koroner Anjiyografi Skorlamaları .....	59

8	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	61
9	BULGULAR.....	62
9.1	Demografik ve Klinik Bulgular .....	62
9.2	Biyokimyasal Değerlendirmeler .....	66
9.3	Genetik Analiz .....	67
9.4	Korelasyon Analizleri .....	68
9.4.1	Hasta Gruplarındaki Klinik ve Demografik Özelliklerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları .....	68
9.4.2	Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları .....	71
9.4.3	Gen Polimorfizminin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları.....	73
9.5	Regresyon Analizi .....	74
9.5.1	Lineer Regresyon Sonuçları .....	75
9.5.2	Lojistik Regresyon Analizi .....	76
10	TARTIŞMA .....	77
11	SONUÇ.....	85



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Farklı vücut yağ dağılım örnekleri gösteren 2 hastanın umblikus hizasından alınmış BT kesitleri. A.Visseral tip B. Subkutanöz tip yağlanma.....	30
Şekil 2: Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri. ....	31
Şekil 3: Adiponektinin Primer Yapısı .....	34
Şekil 4: Adiponektinin Yapısı ve Formları .....	34
Şekil 5: Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı.....	35
Şekil 6: Adiponektinin Ateroskleroza Karşı Koruyucu Etkileri .....	38
Şekil 7: Leptin ve İnsülinin Hipotalamo-hipofizer ve Adrenal Aks Üzerinde Etkileri.....	48
Şekil 8: Leptinin KVS üzerinde Zararlı ve Yararlı etkileri .....	50
Şekil 9: Hepatosteatozun Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi. ....	52
Şekil 10: Normal ve Yağlı Karaciğerin Ultrasonografik Görüntüsü.....	57
Şekil 11: KİMK ölçümünün Şematik ve Ultrasonografik Görünümü .....	58
Şekil 12: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.....	59
Şekil 13: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.....	60
Şekil 14: Gruplararası Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması .....	63
Şekil 15: Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Normal Koroner Arter Saptanan Gruplar Arasında Ortalama Gensini Skorunun Karşılaştırılması .....	64
Şekil 16: Gruplar Arasında Total, Viseral ve Subkutan Yağ Alanlarının Karşılaştırılması.....	64
Şekil 17: Gruplar Arasında KİMK' nın Karşılaştırılması .....	65
Şekil 18: Gruplar Arasında Hepatosteatozun Şiddetinin Karşılaştırılması.....	65
Şekil 19: Hasta Grupları Arasında Gen Polimorfizmi Açısından Allel Spesifik Genotiplendirme Dağılımı.....	67
Şekil 20: Normal Koroner Arter Grubunda Leptin ve DM İlişkisi .....	68
Şekil 21: BKİ ve Leptin İlişkisi.....	69
Şekil 22: Adiponektin ve BKİ Arasındaki İlişki .....	69
Şekil 23: ACE İn. Ve Adiponektin İlişkisi.....	70
Şekil 24: Leptin ve Hepatostreatoz Şiddeti Arasındaki İlişki .....	72
Şekil 25: Gensini skoru ile Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyesi Arasındaki İlişki.....	73
Şekil 26: KİMK, KAH İlişkisi .....	76

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....	19
Tablo 2: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri .....	22
Tablo 3: BKİ Değerleri .....	23
Tablo 4: Viseral ve Derialtı Yağ Dokusunun özellikleri.....	28
Tablo 5: Adiponektin Çevre-İlaç Etkileri.....	46
Tablo 6: PZR karışımı. ....	56
Tablo 7: Hepatostetozun Ultrasonografik Derecelendirilmesi .....	57
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	62
Tablo 9: Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması .....	63
Tablo 10: Gruplar arasındaki ilaç kullanımının karşılaştırılması .....	66
Tablo 11: Adiponektin ve Leptin düzeylerinin 3 grup için ortalamaları.....	67
Tablo 12: Adiponektin ve Leptinin KİMK ile Korelasyonları.....	73
Tablo 13: Serum Adiponektin ve Leptin Seviyelerinin rs266729 Gen Polimorfizmleri İle Korelasyonları .....	74
Tablo 14: rs 266729 genotiplendirme sonuçları ile KİMK, hepatostetozun şiddeti, total ve visseral yağ alanı arasındaki ilişki.....	74
Tablo 15: Leptin Değişkeninin Açıklanması.....	75
Tablo 16: Adiponektin Değişkeninin Açıklanması.....	75
Tablo 17: Lojistik Regresyon Bulguları.....	76

## KISALTMALAR

**ACE İnh:** Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü  
**ADMA:** Asimetrik Dimetilarginin  
**AMPK:** AMP-aktive protein kinaz  
**Apo:** Apolipoprotein  
**AHA:** Amerikan Kalp Birliği  
**AKS:** Akut Koroner Sendrom  
**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri  
**AMI:** Akut Miyokard İnfarktüsü  
**ARB:** Anjiotensin Reseptör Blokeri  
**ark:** arkadaşları  
**ASP:** Asilasyon Uyarıcı Protein  
**AT-II:** Anjiotensin-II  
**BÇ:** Bel Çevresi  
**BEA:** Biyoelektriksel Empedans Analizi  
**BKÇO:** Bel-Kalça Çevresi Oranı  
**BKİ:** Beden kitle indeksi  
**BNP:** Brain Natriüretik Peptid  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**CDC:** Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi  
**CRP:** C-reaktif protein  
**CTGF:** Connective Tissue Growth Factor  
**DKH:** Düz Kas Hücresi  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**ESC:** Avrupa Kalp Birliği  
**FFA:** Serbest Yağ Asidi  
**HbA1c:** Hemogloblin A1c  
**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein  
**HL:** Hiperlipidemi  
**HMW:** Yüksek Moleküler Ağırlıklı form  
**HT:** Hipertansiyon  
**Hs-CRP:** High-sensitive CRP  
**ICAM-1 :** Intersellüler adezyon molekülü-1  
**IDF:** International Diabetes Federation  
**IFN:** İnterferon  
**IL:** İnterlökin  
**IR:** İnsülin Direnci  
**IRS-1:** İnsülin Reseptör Substrat- 1  
**KABG:** Koroner arter by-pass greft operasyonu  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**KBY:** Kronik böbrek yetersizliği  
**KC:** Karaciğer  
**KİMK:** Karotis İntima-Media Kalınlığı  
**KKH:** Koroner Kalp Hastalığı  
**KKY:** Konjestif Kalp Yetersizliği  
**KV:** Kardiyovasküler  
**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık  
**LAD:** Sol ön inen arter  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein  
**LMW:** Düşük Molekül Ağırlıklı form.

**Lp (a):** Lipoprotein a  
**LPL:** Lipoprotein Lipaz  
**MCP-1:** Makrofaq Kemotaktik Proteini-1  
**MCSF:** Monosit Koloni Uyarıcı Faktör  
**MI:** Miyokard İnfarktüsü  
**MmLDL:** Çok az değiştirilmiş LDL  
**MMPs:** Matriks Metalloproteinazlar  
**MMW:** Orta Moleküler Ağırlıklı Form  
**MPS:** Miyeloperoksidaz  
**MR:** Manyetik Rezonans  
**MS:** Metabolik sendrom  
**NAFLD:** Alkolik Olmayan Yağlı KC Hastalığı  
**NASH:** Alkolik Olmayan Steato Hepatit.  
**NCEP ATP III:** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli III.  
**NKA:** Normal Koroner Arter  
**NO:** Nitrit oksid  
**NF-κB:** Nuclear Factor Kappa Beta  
**O2:** Oksijen  
**PAH:** Periferik arter Hastalığı  
**PAI-1:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1  
**PG:** Prostaglandin  
**PKG:** Perkütan Koroner Girişim  
**PPARs:** Peroksidom Proliferatör Aktive Edici Reseptörler  
**RCA:** Sağ koroner arter  
**SAP:** Stabil Angina Pektoris  
**SV:** Serebrovasküler  
**TEKHARF:** Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri  
**TKş:** Tokluğun 2.saatinde ölçülen kan şekeri  
**TNF:** Tümör nekrotizan faktörü  
**TNP:** Tek Nükleotid Polimorfizmi  
**USG:** Ultrasonografi  
**UCP-1:** Uncoupling Protein-1  
**UV:** Mor ötesi işik  
**VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1  
**VLDL:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

## 2 ÖZET

---

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık rastlanılan nedenidir. Koroner kalp hastalığının ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gerek sıklığında gerekse ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi için öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Koroner olayların tümü çok sayıda geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışmada, yağ dokudan salınan iki adipokinden biri olan adiponektin ve diğeri leptin ile KVH riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Biz çalışmamızda, Akut Koroner Sendrom, Kararlı Koroner Arter Hastalığı ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan bireyler arasında serum adiponektin ve leptin düzeylerini karşılaştırmayı, serum adiponektin ve leptin düzeylerinin klasik risk faktörleri arasındaki olası yerini ve adiponektin rs266729 gen polimorfizminin koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ve serum adiponektin ve leptin seviyesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, hastanemiz acil servis veya kardiyoloji polikliniğine başvurup koroner anjiyografisi yapılmış olan 50 adet Akut Koroner Sendrom, 50 adet Kararlı Koroner Arter Hastalığı ve 50 adet anjiyografik olarak normal koroner arter tespit edilen hasta dahil edilmiştir. Hasta ve normal koroner arter grupları arasında demografik özellikler, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, biyokimyasal parametreler, serum adiponektin ve leptin seviyeleri, batin bilgisayarlı tomografisi ile ölçülen visceral ve subkutan yağ alanları, batin ultrasonografisi ile ölçülen hepatosteatozun varlığı ve şiddeti ve yine ultrasonografi ile ölçülen karotis intima kalınlığı karşılaştırılmış, Gensini skoru ile hesaplanan koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti ile serum adiponektin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamızda araştırdığımız rs266729 gen polimorfizmi ile adiponektin ve leptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan ilişkiler saptanmıştır. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve normal koroner arter gruplarında benzer bulunmuştur. Çalışmamız sonucuna göre serum total adiponektin ve leptin seviyeleri KAH ciddiyeti ve yaygınlığı hakkında bilgi vermemektedir. Ancak çalışmada, visceral yağ alanı ve obezite ile kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü ilişki yanında, obezite ile adiponektin arasında negatif, obezite ile leptin arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç, obezite

de artmış kardiyovasküler riskin altında yatan nedenin azalmış adiponektin ve artmış leptin seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yine serum total adiponektin seviyesi ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanırken, serum leptin seviyesi ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarda adiponektin azlığı ve leptin fazlalığının aterosklerozun erken bir belirteci olarak kabul edilen KİMK artışı ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak adiponektin ve leptinin, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz patogeneğinde üstlendiği görevleri aydınlatmak, adiponektin ve leptini birer kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlayabilmek, aterosklerozdan primer ve sekonder korunmada birer tedavi hedefi haline getirebilmek için deneysel çalışmaların yanı sıra; randomize, prospektif uzun dönem çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır.

## 3 ABSTRACT

---

Cardiovascular diseases (CVD) are among the most observed reasons of deaths in developed countries. The cardiovascular risk factors must be placed under control in order to decrease not only the frequency of but also the mortality rates in the coroner artery diseases (CAD) and other CVD. All of the coroner events are not observed among the people who have many traditional risk factors. Many studies have been analyzing the relationship between adipokines (two of which are adiponectin and leptin) secreted from fat tissues and CVD. In this study, we have three main objectives: First of all, we aim to compare the serum adiponectin and leptin levels among three different patient groups with Acute Coronary Syndrome, Stable Coronary Artery Disease and Angiographic Normal Coronary Arteries. Secondly, we wish to discover whether the serum adiponectin and leptin levels are among the classical risk factors or not. Finally we wish to analyze whether adiponectin rs266729 gene polymorphism have any relationship with adiponectin and leptin levels and prevalence/ severity of CAD.

In this study, a total of 150 subjects (50 of which are with Acute Coronary Syndrome, 50 are with Stable Coronary Artery Disease, 50 are with Normal Coronary Arteries) were selected from people who were admitted to our Cardiology Policlinics or Emergency Service and underwent coronary angiography. Patients groups were compared according their demographics, CV risk factors, biochemical parameters, serum adiponectin and leptin levels, the existence and severity of hepatosteatosis measured by abdomen ultrasonography and carotis intima-media thickness measured by ultrasonography. Moreover the relationship between prevalence and severity of CAD and serum adiponectin and leptin levels using Gensini scores.

Our results revealed that the relationship between rs266729 gene polymorphism and adiponectin and leptin levels are not statistically significant. The serum adiponectin and leptin levels have found to be similar in three different patient groups. Moreover serum total adiponectin and leptin levels do not reveal any evidence of prevalence and severity of CAD. As a result, the need for experimental studies as well as randomize, prospective long term studies is vital in order to enlighten the duties of adiponectin and leptin levels in CVD and atherosclerosis pathogenesis, to define adiponectin and leptin levels as a CV risk factor, and to make adiponectin and leptin a treatment objective in primary and secondary prevention from atherosclerosis.

## 4 GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

---

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık rastlanılan nedenidir. Bu kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %50'si koroner arter hastalığı (KAH) ve %20'si inme sonucunda gerçekleşmektedir.<sup>1</sup> Koroner arter hastalığı, kararlı angina pektoristen, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>2</sup>

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni olan ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıyla karakterize "arteriyoskleroz" olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır. Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), insülin direnci (İR) ve diyabetes mellitus (DM), obezite, hiperlipidemi (HL), erkek cinsiyet, yaş ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak koroner olayların tümü çok sayıda geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Özellikle miyokard enfarktüsleri ve inmelerin neredeyse yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu da yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılmasını sağlamış ve koroner kalsiyum skoru, karotis intima-media kalınlığı (KİMK), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektin leptin, resistin, angiotensin gibi hormonların da KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir.<sup>3</sup>

### 4.1 Ateroskleroz

**Tanım:** Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutan, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize, kronik, progresif multifokal bir hastalıktır. Aorta, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ve koroner, popliteal arterler gibi büyük ve orta büyüklükteki mürsküler arterler sıklıkla etkilenirken daha küçük arterler nadiren etkilenirler. Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek



çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Aterosklerotik lezyon prevalansının en yüksek olduğu damarlar abdominal aorta, koroner arterler, femoro-popliteal arterler, internal karotis arterler ve vertebro-basiler sistemdir. İnternal mammarian arter ve radial arter gibi bazı arterler nadiren aterosklerozdan etkilenirler. Hastalığın bu fokal tutulum özelliği HL, HT, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arter sisteminin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum ateroskleroz gelişiminde, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle birlikte rol aldığını göstermektedir.<sup>4</sup>

#### **4.1.1 Aterogenezde Rol Alan Hücreler ve Maddeler:**

**Endotel Hücreleri:** İnsan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, arter duvarı ile kan elamanları arasında bariyer oluşturmak ve damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, tek sıra dizilmiş epitelyal hücrelerdir. Normal endotel trombosit ve lökosit adezyonunu inhibe eden, vazospazmı engelleyen, fibrinolyze kolaylık sağlayan, vasküler düz kas hücresinin (DKH) büyümesini engelleyen ve seçici geçirgen bir yüzey oluşturup, pek çok vazoaktif madde salınımından sorumlu olan metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur. Endotel biyokimyasal ve mekanik uyarılara cevap olarak, vasküler tonusu, inflamasyonu, trombozu ve vasküler büyümeyi ayarlayan çeşitli faktörler açığa çıkarır.<sup>2</sup> Vasküler tonus endotel kaynaklı vazoaktif mediatörlerin dinamik dengesi ile belirlenir. Dilatasyona yol açan maddeler arasında en önemlisi nitrik oksit (NO) bulunmaktadır. NO aynı zamanda trombosit agregasyonunun, lökosit adezyonunun, monosit kemotaksisinin ve DKH çoğalmasının inhibisyonu ile antiaterojenik fonksiyonlara destek sağlamaktadır.<sup>5</sup>

**Düz Kas Hücreleri:** Esas görevleri arter tonusunu sağlamaktır. DKH'leri lokal olarak endotel tarafından salgılanan vazoaktif maddeler, çevre dokularda üretilen metabolitler veya sempatik sinir uçlarından gelen uyarılarla kontrol edilir Normal arter duvarında media tabakasında yer almakta iken, aterosklerotik plağın oluşumu sırasında mediadan intimaya göç ederek fibroproliferatif evrede rol alırlar.<sup>1</sup> Ayrıca lipoproteinleri fagosite edip köpük hücrelerine dönüşürler.

**Makrofajlar:** Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerin kemotaktik maddeler tarafından uyarılması sonucu, dolaşımdan intimaya göç ederek burada makrofajlara dönüşürler. Monositi intimaya

çeken güç, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin uyarıcılığıyla oluşan kemotaktik maddelerdir. Bunların arasında en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1) dir. MCP-1 endotel hücreleri, DKH' leri ve makrofajlar tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit okside LDL tarafından uyarılan endotelden salgılanan monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) etkisiyle makrofaja dönüşür. Makrofajlar salgıladıkları mediyatörler ile DKH'leri ve fibroblastların proliferasyonunu, bağ dokusu sentezini ve başka makrofajların gelmesini uyarırlar. Makrofajlar, aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücrelerdir.<sup>1</sup>

**Trombositler:** Komplike aterosklerotik plaktaki en önemli hücrelerdir. Trombositler içerdikleri alfa granüllerinde çok sayıda mitojen, sitokin ve vazoaaktif maddeler taşırlar.

#### **T Lenfositleri:**

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD 4+ hem de CD 8+ hücrelerin bulunması patogeneze rol aldıklarını düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda okside LDL'nin makrofajlar tarafından T lenfositlere sunulan temel antijenik yapı olduğu ortaya konmuştur.<sup>6</sup>

#### **Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler:**

##### **Adezyon Molekülleri:**

Normal endotel hücreleri, özellikle ürettikleri NO aracılığıyla, lökositlerin tutunmasını engeller. Ancak endotel fonksiyonlarının bozulması ile daha çok adezyon molekülü endotel yüzeyinde belirmeye başlar. İmmunglobulin üst ailesinden olan "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) ve "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) gibi moleküller lökositlerin endotele tutunmasına yardım eder. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye "diapedez" diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir.<sup>7</sup>

Endotel hücresi üzerinde E-selektin, lökosit üzerinde L-selektin ve trombosit üzerinde P-selektin adı verilen adezyon molekülleri bulunur. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile selektinlerin hücre yüzeyindeki yoğunluğu artar. Bu olay lökositlerin endotel hücresine tutunmasını ve subendotelyuma geçişini sağlar.<sup>8</sup> Glikoprotein yapısında olan integrinler hücrelerin birbirlerine ve çevrelerindeki yapılara tutunmalarını sağlar. Aterotrombozda rol oynayan Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır.<sup>8</sup>

## **Sitokinler:**

Aterosklerozun başlamasında, adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında ve aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri vardır. İnterlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 ekspresyonuna neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açarlar. TNF- $\alpha$  başka proinflamatuvar etkilerle sürecin ilerlemesi ve komplike olmasına katkıda bulunur. MCP-1 okside LDL tarafından uyarılan endotel tarafından salgılanarak monositleri plağın bulunduğu bölgeye çeker. Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ise DKH apoptozisine ve fibröz başlık içinde kollajen sentezinin inhibisyonu yolu ile plağın hassas olmasına neden olur.<sup>9</sup> IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  makrofajları aktive ederek AKS oluşumunda rol alan metalloproteinaz salgılamalarını uyarır.<sup>2</sup> Sitokinlerin bir başka önemide AKS'ların prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır.<sup>10</sup>

Aterosklerozda rolü artık kabul edilmiş olan inflamasyonun tetiklenmesinde nükleer faktör-kappa Beta'nın (NF- $\kappa\beta$ ) önemli bir katkısı vardır.<sup>11</sup> Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPARs) nükleer transkripsiyon faktörleri olup aterosklerozlu olgularda PPARs sayısının arttığı saptanmıştır.<sup>12</sup>

### **4.1.2 Aterogenezde Temel Basamaklar:**

#### **1. Endotel Disfonksiyonu:**

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Yapılan çalışmalar, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diyabetlilerin birinci derece akrabalarında ve tip I diyabetiklerde endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir. Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve KAH' da endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir. Ayrıca, sigara içenlerde, yaşlılarda, menapozdaki kadınlarda, hipertansiflerde, hiperhomosistinemisi bulunanlarda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.<sup>13, 14, 15, 16</sup> Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekillerde gösterir<sup>17</sup>:

a-Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur, endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.

b-Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin (ADMA) yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artan ADMA, NO sentezini inhibe eder. NO yapım ve salgılanması azalması sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır. Yine yüksek kolesterol düzeyleri, endotelden serbest oksijen (O<sub>2</sub>) radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'ye bağlanarak aktivitesini bozarlar.

c-Hücre yüzeyinde VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin düzeyi artar ve endotel disfonksiyonun olduğu bölgelere lökositlerin tutunması kolaylaşır.

d-Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) üretiminin azalması, endotel hücresine bağlı protein C etkinleşmesinde azalma, tromboplastin üretiminin ve Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgılanmasının artması sonucunda trombus oluşumuna eğilimli bir durum oluşur.<sup>1, 18</sup>

## **2. LDL' nin Oksidasyonu ve Köpük Hücre Oluşumu:**

Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki LDL endotel hücreleri tarafından oluşturulan engeli geçerek endotel altında matriks yapılarına bağlanarak birikir. LDL'nin intimada kalış süresinin uzaması, oksidasyona olanak sağlar. LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücresi tarafından yapılır, ayrıca makrofaj ve DKH'leri de oksidasyona katılırlar. İlk aşamada LDL'nin yapısındaki apolipoprotein (apo) B-100 değişmediğinden çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir.<sup>1</sup> MmLDL, MCP-1 yapımını uyarır ve bölgeye monosit göçünü sağlar. Oluşan mmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif O<sub>2</sub> türevleri malondialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir. Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınır. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir "down regülasyona" neden olmaz ve sonuçta köpük hücreleri oluşur.<sup>1</sup> Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. DKH'leri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur. Ama çoğunlukla makrofajlarda fagositoz olur.<sup>15, 19, 20</sup>

Okside LDL endotel hücreleri ve DKH'lara sitotoksik etki gösterir, dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir, endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T lenfositlerinin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır, plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.<sup>15, 21, 22, 23</sup>

## **3. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu:**

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da

köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Lezyonda bir yandan DKH tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan DKH'lerinin ve makrofajların salgıladığı matriks metalloproteinazlar (MMPs) tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.<sup>15, 24</sup>

#### **4. Fibröz Kılıf Oluşumu:**

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık, çoğunlukla DKH'leri ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur. Fibröz başlık dinamik bir yapıdır. Bir yandan DKH'leri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir.<sup>25</sup>

#### **6. Plak Vaskülarizasyonu:**

Normal medya damarsız bir yapı iken plak kalınlaştıkça, damar lümeninde taşınmakta olan oksijenin difüzyon ile damar duvarını beslemesi olanaksızlaşır ve adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bunun plak büyümesine bir yanıt mı olduğu yoksa katkıda mı bulunduğu henüz bilinmemektedir. Ancak bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Yeni bulgular plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu, komplike olmuş plakların damar yoğunluğunun, olmamışlara göre çok daha fazla olduğu göstermektedir.<sup>15</sup>

#### **8. Yeniden Biçimlenme (Remodelling):**

Vasküler yeniden şekillenme, damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bileşenlerini kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilmesidir. İlk kez 1987'de Glasgow tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır.<sup>26</sup> Son çalışmalarda yeniden biçimlenmenin iki yönlü olduğu gösterilmiştir. Aterom plağının damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif

(pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir.<sup>27</sup> Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz anlaşılamamıştır. Çok tutulan varsayımlardan birisi; MMPs'lerin, medya tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığı,<sup>28,29</sup> damarın perikarda bakan kesimlerinde, miyokarda bakan kesimlere göre yeniden biçimlenmenin daha fazla olması da; miyokardın mekanik destek sağladığı fikrini akla getirmektedir.<sup>30</sup>

#### **4.1.3 Ateroskleroz Patogenezini Açıklamaya Yönelik Hipotezler**

Aterosklerotik süreci hangi olay ya da olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edileni Ross ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan “hasara yanıt” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur.<sup>2</sup> Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (HL, sigara, HT, DM, vb.) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilirler. Endotel disfonksiyonu tek sıra hücrelerden oluşan bu tabakanın kan ile damar duvarı arasındaki bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucu olarakta gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotel permeabilitesinde ki değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Endotelyal dengenin bozulmasıyla, endotel geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon etkilenip, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. NO aktivitesinin azalması da, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden birisidir.<sup>31, 32, 33</sup>

#### **4.1.4 Ateroskleroz Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH gelişiminin önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olanlarda tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, sedanter yaşam, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (DM, HT, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilemez (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Değiştirilemez risk faktörlerinin mevcudiyeti değiştirilebilir risk faktörleri ile daha yoğun tedavisini gerektirir. Belirlenmiş KAH olan veya aterojenik hastalığı olan kişiler KAH için en yüksek risk grubu olarak düşünülmeli ve yoğun kanıta dayalı risk redüksiyon

tedavisi almalıdırlar. Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörlerini Tablo 1'deki şekilde sınıflamıştır.<sup>34</sup>

**Tablo 1: Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**  
(Ashley EA, Niebauer J.London Remedica 2004' den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

<b>Yaşam tarzı (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)</b>	<b>Biyokimyasal veya Klinik Özellikler (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)</b>	<b>Kişisel Özellikler (Değiştirilemez Risk Faktörleri )</b>
Doymuş yağ ve kaloriden zengin diyet	Kan basıncı yüksekliği	Yaş
Sigara	Plazma total ve LDL kolesterol düzeyinde yükselme	Erkek cinsiyet
Aşırı alkol tüketimi	HDL düşüklüğü	Erken yaşta KAH aile öyküsü (Erkek< 55, Kadın< 65yaş)
Fiziksel hareketsizlik	Plazma trigliserid düzeyinde yükselme	Erken yaşta KAH ya da aterosklerotik hastalık
	Hiperglisemi, Diyabetes mellitus, Şişmanlık	
	Trombojenik Faktörler	

#### 4.1.4.1 Klasik Risk Faktörleri:

##### **Sigara:**

Sigara tüketimi KAH açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. İskemik kalp hastalığı sigara dumanına maruz kalmaya yüklenebilen %8 ek oran ile tüm sigaraya bağlı ölümlerin %35-40' ına neden olmaktadır. Ülkemizde de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri) çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>35</sup> Sigara içmeyenler arasında bile sigaraya pasif maruz kalma ve pipo tüketimi ile inhale edilen dumanın da koroner riski artırdığı tespit edilmiştir. Sigara içmek oral kontraseptif ajanlarla sinerjistik etki gösterir ve oral kontraseptif alan genç kadınlar da prematür koroner hastalık ve inme riski özellikle artmıştır. INTERHEART çalışmasında; kadınların KAH'na daha geç yakalanmalarının büyük ölçüde erkeklere oranla daha az sigara içmeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Çalışmada 1-19 sigara/gün ve fazla içen kadınlarda risk 5 kat artmış bulunmuştur. Ancak 2007 yılı verilerine göre Türkiye'de erkeklerde sigara içiciliğinde azalma gözlenirken, kadınlarda ise artış izlenmektedir.<sup>37</sup> Sigarayı bırakmada kadınlar erkeklere

oranla daha zorlanmaktadır. Bunda en önemli etken kilo alma korkusudur. Kilo artışının sigarayı bırakmaktan doğan yararı gölgelemesi istenmeyen bir durumdur.<sup>38</sup>

Sigara kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkileri ve miyokardial oksijen sunumunu azaltmasının yanında uzun süreli kullanımı, LDL oksidasyonunu artırır ve endotele bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar.<sup>39</sup> Sigara içmenin bunlara ek olarak, hsCRP, fibrinojen ve homosisteinin düzeylerinin yükselmesi dahil olumsuz homeostatik ve enflamatuvar etkileri vardır. Sigara içiminin bırakılması önleyici kardiyolojideki ön önemli girişimdir. Sigaranın bırakılması, sigara içmeye devam edenlerle kıyaslandığında KAH mortalitesini %36 azaltmıştır ve bu etkinin derecesi yaş, cinsiyet, ırk ile değişmemektedir.<sup>40</sup>

### **Hipertansiyon:**

Hipertansiyon sıklığı giderek artmakta olan bir risk faktörüdür. KV risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik hipertansiyonun da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir.<sup>41</sup> Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı damar duvarı sertliğinin potansiyel bir göstergesidir ve hem ilk hem de tekrarlayan miyokard enfarktüsünü (MI) ve başta kalp yetersizliği olmak üzere kardiyovasküler olayları güçlü şekilde tahmin eder.<sup>42</sup> Kan basıncında 4-5 mmHg kadar az düşmenin bile inme, vasküler mortalite, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve toplam KAH riskinde orta yaşlı, yaşlılar arasında veya DM ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi yüksek riskli gruplarda büyük, klinik olarak anlamlı azalma ile sonuçlandığını göstermektedir.<sup>43</sup>

### **Hiperlipidemi:**

Dünyada farklı popülasyonlarda yapılmış çok sayıda kesitsel çalışmada kolesterol yüksekliği ile KAH arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Toplam kolesterol ve KAH arasındaki bağlantı MRFIT (Multipl Risk Factor Intervention Trial), “Framingham Study”, “the Prospective Cardiovascular Munster”(PROCAM) ve daha yakın zamanda yapılmış olan ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında da doğrulanmıştır. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin



sekresyonuna neden olur.<sup>44</sup> Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>45 46</sup>

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K) düşüklüğünün KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu<sup>47</sup> ve düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin KV olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. HDL-K'ün aterosklerozdan koruyucu primer etkisi arteriyel duvardaki hücrelerde bulunan fazla kolesterolü alarak karaciğere döndürmesidir ve bu olay "ters kolesterol transportu" olarak tanımlanmaktadır.<sup>48</sup> HDL'nin aynı zamanda LDL oksidasyonunu engelleyebileceği ve endotel hücrelerindeki inflamatuvar yanıtı azaltabileceği gösterilmiştir. Erken aterosklerozun ilk aşamalarında lökositlerin endotel ile etkileşimi için gerekli olan hücre adezyon moleküllerinin salınımının da HDL tarafından inhibe edildiği ve HDL'nin endotel bütünlüğünü koruyucu etkilerinin bulunduğu saptanmıştır. Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir.<sup>49</sup> Bunların yanısıra beta blokerler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler

Yüksek trigliserid (TG) düzeyi KAH için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>50</sup> TG' ler normalde damar duvarında birikmez; ancak, TG düzeyleri yükseldikçe, esas olarak aterojenik olan ve TG içeriği zengin olan lipoproteinler kanda artar. Bunların yoğunluğu yüksek ve boyutları küçük olduğundan, kolayca damar duvarını geçip aterom plağı gelişiminde rol oynarlar.<sup>51</sup> PROCAM çalışmasında (Prospective Cardiovascular Münster Study) TG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TG düzeyi >200 mg/dl olduğunda riskin arttığı saptanmıştır.<sup>52</sup> TG yüksekliğinin etiolojisinde obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, karbonhidrat içeriği zengin diyet; çeşitli ilaçlar (kortizon, östrojen, yüksek doz beta-bloker, vb.); bazı hastalıklar (tip 2 DM, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom) veya genetik lipid metabolizma bozuklukları sorumlu olabilir.<sup>20</sup>

### **Metabolik Sendrom, İnsüline Direnç ve Diyabet:**

Diyabetli hastalarda tüm ölümlerin dörtte üçü KAH'dan kaynaklanmaktadır.<sup>53</sup> Diyabetik erkeklerde KVH riski 2-3 kat artarken, kadınlardaki risk artışı 3-7 kattır. Kadınlarda var olan bu

artmış mortalitenin cinsiyete özgü artış mı olduğu yoksa diyabetik kadınlarda eşlik eden risk faktörlerinin erkeklerden daha fazla olmasına mı bağlı olduğu kesin değildir.<sup>54</sup>

Diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabetli hastaların hem majör arterlerde hemde mikrovasküler dolaşımında aterosklerotik yükü daha fazladır. KVH riski klinik diyabetin başlamasından çok daha önce artmaya başlamaktadır. MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır.<sup>55</sup> Bunun için DM, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Kılavuzu-Erişkin Tedavi paneli III (NCEP ATP III) kılavuzunda KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir.<sup>56</sup>

İnsülin direnci aterotromboz için bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperglisemi mikrovasküler hastalık ile ilişkili kabul edilse de, insülin direncinin kendisi aşikar diyabet oluşmadan önce bile aterosklerozun ilerlemesini sağlamaktadır.<sup>1</sup> Metabolik sendrom (MS), insülin direnci ve hiperinsülinemiye eşlik eden hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hipofibrinolizis, HT, mikroalbuminüri, küçük yoğun LDL parçacıklarında artış, santral obeziteyi içeren protrombotik ve inflamatuvar bir durumdur.<sup>1</sup> Metabolik sendromun her bir bileşeni KVH için bir risk faktörüdür ve bu beraberlikten doğan risk, her bir risk faktörünün toplamından daha fazladır.<sup>57</sup>

MS tanı kriterleri, ateroskleroz ve KAH' a ait risk faktörlerini içermektedir. NCEP ATP III 5 tanı kriterinden 3'ünü MS tanısı için yeterli bulmaktadır (Tablo 2).<sup>58</sup> Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise abdominal obezite varlığında eşlik eden 2 kriterin varlığını MS tanısı için yeterli bulmaktadır (Tablo 2).<sup>59</sup> IDF komitesi, MS' la ilişkili olarak dolaşımında artan inflamatuvar ve/veya trombotik belirteçler (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve PAI-1) veya azalan anti-inflamatuvar moleküllerin (adiponektin) de araştırılması gerektiğini önermektedir.<sup>61</sup>

Yurtdışı kaynaklarda, MS prevalansı, kadınlarda ve erkeklerde çok farklı değildir. Ancak METSAR çalışmasına göre Türkiye' de MS prevalansı kadınlarda %39,6 ve erkeklerde %28'tir. 70 yaş üzerinde ise prevalans kadınlarda %70, erkeklerde %49 bulunmuştur.<sup>60</sup> Framingham çalışmasına göre glukoz metabolizma bozukluğu, kadınlarda aşikar diyabete benzer KV risk artışına neden olmaktadır.<sup>61</sup>

**Tablo 2: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

	<b>NCEP ATP III</b>	<b>IDF</b>
--	---------------------	------------

<b>Abdominal Obezite</b>		
<b>Erkek</b>	> 102 cm	> 94 cm
<b>Kadın</b>	> 88 cm	> 80 cm
<b>Trigliserid</b>	>150mg/dl	>150mg/dl veya tedavi altında
<b>HDL</b>		
<b>Erkek</b>	<40mg/dl	<40mg/dl
<b>Kadın</b>	<50mg/dl	<50mg/dl
<b>Kan Basıncı</b>	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	> 110 mg/dl	> 100 mg/dl veya DM tanısı

NCEP ATP III Report ( Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines): Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III Kuralları Yeni Klinik Araştırmalar Etkileri, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

### Obezite ve Sedanter Yaşam:

Obezite gerek erkekte, gerekse kadında KAH için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>62</sup> Obezite ve santral obezite genel mortalitede de artışa neden olmaktadır.<sup>63</sup> Obezitenin değişik tanımlarından ölçüt olarak en çok vücut ağırlının (kg), boyun karesine (m) bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi (BKI) kullanılır. Bel-kalça çevresi oranı (BKÇÖ) veya derialtı yağ dokusu ölçümleri gibi vücuttaki yağ dağılım şeklini göstermemesi bir eksikliği olmakla birlikte, ölçümünün kolay, güvenilir, ucuz ve tekrarlanabilir oluşu nedeniyle yaygın olarak kullanılır.

**Tablo 3: BKI Değerleri**

<b>BKI değeri</b>	
<b>18.5 kg / m<sup>2</sup>'nin altında</b>	Zayıf
<b>18.5-24.9 kg / m<sup>2</sup> arasında olanlar</b>	Normal kilolu
<b>25-29.9 kg / m<sup>2</sup> arasında olanlar</b>	Fazla kilolu
<b>30-39.9 kg / m<sup>2</sup> arasında olanlar</b>	Obez
<b>40 kg / m<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlar</b>	Morbid obez

BKI>30 kg/m<sup>2</sup> olması obezite, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> fazla kilolu olarak tanımlanır.(Tablo 3) BKİ, total mortalite ile ilişkilidir. BKİ'de 25 kg/m<sup>2</sup> üstünde, her 5 kg/m<sup>2</sup> artış tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %30, KV mortaliteyi de %40 arttırır.<sup>64</sup>

Yapılan çalışmalar yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>65</sup> Popülasyonda santral adipozitedeki varyansın çoğu genetik faktörlere bağlı olmakla birlikte, seks steroidleri, glukokortikoidler ile çevresel faktörler (tüketilen enerji dengesi,

fiziksel aktivite, sigara) de santral adipoziteyi etkiler. Santral adipoziteyi asıl, omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan viseral adipozite temsil eder. Santral adipozite ile insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve koroner mortalite arasında güçlü bağ saptanmıştır. Viseral/Santral adipoziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun en iyi iki göstergesi BKÇO ile bel çevresidir. Batılı popülasyonlar için ölçüt olarak kadında >0.85, erkekte >0.95'lik BKÇO oranı ile yine aynı sırayla >80 cm ve >94 cm'lik bel çevresi (BÇ) kullanılmaktadır. Ancak, karın-içi yağ kitlesinde, ırklar arasında farklılıklar bulunduğu bilinmektedir ve santral obeziteyi belirleyen duyarlık ve özgülüğün popülasyona özgü olabileceği, WHO MONICA çalışmasında bildirilmiştir.<sup>66</sup> TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erkeklerinde 95 cm ve üzeri, kadınlarında 88 cm ve üzeri bel çevresi – yüksek MetS riskinin eşlik ettiği - abdominal obezite olarak kabul edilmelidir.<sup>67</sup>

Sedanter hayat koroner kalp hastalığına (KKH) eğilim yaratan bir risk faktörü olarak giderek daha fazla önem taşımaktadır. Fiziksel etkinlik kan basıncını düşürebileceği gibi, kan yağlarını, diyabeti ve obeziteyi kontrol altına almakta yararlıdır. İlimli, düzenli ve sürekli bir fiziksel etkinliğin, KKH riskini azalttığı bilinmektedir.

### **Yaş ve Cinsiyet:**

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk teşkil eder. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında, yaşın en önemli bağımsız risk faktörü olduğu ve her bir yaş artışında KAH riskinin erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %4,7 arttığı belirtilmiştir.<sup>37</sup>

Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibarıyla eşit hale gelir. Kadınlarda, KAH erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak MI ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir.<sup>68</sup> Son yıllarda yapılan istatistiklerde, genç kadınlarda da KAH'a bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaştaki kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görülmektedir.<sup>69</sup>

### **Aile Hikayesi:**

KKH için bir koroner risk faktörü olarak soygeçmiş önemlidir ve ailede erken KAH öyküsü (birinci derece akrabalar, erkekte <55 yaşında ve kadında <65 yaşında) ile ilişkili riskin 1,5 ile 1,7 arasında ve klasik KAH risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya konmuştur. Aile hikayesinin, KAH gelişimine yol açmasında genetik faktörlerle birlikte ailenin yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları da çok önemli bir role sahiptir.

Ateroskleroza her hastada majör risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim Mİ geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Majör risk faktörlerindeki bu yetersizlik nedeni ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan yeni risk faktörleri araştırılmıştır. Bu yeni risk faktörlerinin asıl etkilerinin majör faktörlere eğilim sağlayarak olduğu sanılmaktadır.

### **Yeni Risk Faktörleri:**

#### **C-Reaktif Protein:**

C-reaktif protein (CRP) esas olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir.<sup>70</sup> CRP'nin, nöronlar, aterosklerotik intima, monositler ve lenfositler tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinde mevcuttur.<sup>71,72</sup> CRP enflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazla olarak, lokal adezyon moleküllerinin ve endotel PAI-1 ekspresyonunun artması, endotel NO biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımının değişmesi ve kompleman aktivasyonu dahil çok sayıda etki ile damar zedelenebilirliğini etkilemektedir.<sup>1</sup> CRP kan düzeylerinin aterosklerozda arttığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır.<sup>73</sup>

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile AHA (Amerikan Kalp Birliği) tarafından, yüksek duyarlıklı- CRP (hs-CRP) ölçümünün inflamasyonun hassas bir göstergesi olduğu ve KV risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır.<sup>74</sup> hs-CRP ölçümleri, KVH göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.<sup>75</sup> AHA'nın önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde, hs-CRP düzeyinin > 3 mg/l olması yüksek KV risk olarak belirtilmiştir.

#### **Homosistein:**

Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon ile türeyen sülfidril içeren bir aminoasittir. Kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda şiddetli hiperhomosisteinemi gelişerek, venöz tromboembolizm ve prematüre aterosklerozu neden olabilmektedir.<sup>76</sup> Artmış homosisteinin endotel disfonksiyonu, azalmış NO sentezi, LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyona yol açan IL-8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi olumsuz etkileri mevcuttur.

### **Fibrinojen:**

CRP gibi fibrinojen de bir akut faz reaktanı olup inflamatuvar yanıt sırasında artar. Fibrinojen ile yaş, obezite, sigara içme, diyabet ve LDL kolesterol düzeyi ile pozitif, HDL kolesterol, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite ile negatif korelasyon mevcuttur.<sup>77</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda fibrinojen düzeyleri ile gelecekteki KV olay, inme ve PAH riskinde yükselme saptanmış olmasına rağmen CRP ye göre öngördürücü değeri düşüktür ve bu nedenle klinik uygulamada sınırlı olarak kullanılmaktadır.

### **Lipoprotein (a):**

Ateroskleroz patogenezinde rolü hala tartışma konusu olan lipoprotein (a)'nın yapısı LDL ve plazminojen ile büyük ölçüde benzerlik gösterir. Bu benzerlikler nedeniyle proaterojenik ve protrombotik olduğu öne sürülmektedir. Bu molekülün normal düzeyleri de tartışmalıdır ve ölçülmesi klinikte de özel durumlar dışında önerilmez.<sup>1</sup>

## 4.2 Yağ Dokusu ve Adipokinler

### 4.2.1 Yağ Dokusu

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış adiposit ) gibi bazı yapısal hücreler de içerir. Memelilerde ki yağ dokusu fonksiyonel olarak farklı 2 tipi içerir. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur (uniloküler tip). Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Beyaz yağ dokusu vücudun ana enerji deposudur ve tüm vücut metabolizmasını etkileyen ve insülin rezistansından da sorumlu olan hormon ve sitokinleri salgılamaktadır.<sup>78</sup> Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskopik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür. Kahverengi yağ dokusu, erişkinde çok az miktarda bulunur ve uncoupling protein 1 (UCP-1 ) aracılığıyla termoregülasyonda görev alır.<sup>79</sup> Beyaz yağ dokusu, viseral yağ ve deri altı yağı olmak üzere iki kısımda incelenir.<sup>80</sup>

### **Subkutan ve Viseral Yağ Dokusu ile Metabolik Sendrom İlişkisi:**

Viseral yağ, total vücut yağının %10-20, subkutan yağ dokusu ise %80 kadarını oluşturur.<sup>81</sup> Subkutan ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları, bakımından farklılıklar vardır (Tablo 4). Subkutan yağ dokudaki adipositler daha büyüktür. Yapılan çalışmalarda viseral adiposit büyüklüğünde artış, değişmiş gen ekspresyon profili,<sup>82</sup> insülin uyarısına azalmış GLUT-4 translokasyon yanıtı<sup>83</sup> ve proinflamatuvar adipokinlerin sekresyonunda artış<sup>84</sup> ile ilişkili bulunmuştur. Omental adiposit boyutu ile MS ve hepatik fibroz gelişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>85</sup> Viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır. Viseral yağ dokusunun venöz drenajı portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere (KC) gider. KC'de glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir. KC'de yağ birikimi metabolik sendromun önemli bir özelliğidir.<sup>86</sup> Viseral yağ dokusunun kanlanması daha fazladır, daha fazla androjen ve glukokortikoid reseptörü içerir, katekolaminlere bağlı lipolitik

aktivite daha yüksektir. Ayrıca insülin duyarlılığı daha azdır ve insülin-reseptör ayrılması daha hızlı olduğu için de lipolitik aktivite daha yüksektir.<sup>87, 88</sup> Subkutan yağ dokunun venöz drenajı ise sistemik dolaşıma olmaktadır.

**Tablo 4: Viseral ve Derialtı Yağ Dokusunun Özellikleri**  
(Diabetes 2000; 49: 883-888' den modifiye edilerek alınmıştır.)

	Viseral Yağ	Derialtı Yağ
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve Noradrenaline bağlı lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik $\alpha 2$ reseptör sayısı		Daha fazla
Lipolitik aktivite	Daha aktif	
İnsülin reseptör affinitesi		Daha fazla
İnsülin reseptör sayısı	Daha fazla	
Glukortikoid reseptörü	Daha fazla	
IL-6 reseptör sayısı	Daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha fazla
IRS-1 (İnsülin reseptör substrat) düzeyi		Daha fazla
Depolanan yağ miktarı	Daha fazla	
PAI-1 Protein	Daha fazla	

Viseral yağ doku alanı ile serum TG, VLDL-kol, total kolesterol, LDL-kol, ürik asit düzeyi ve açlık kan şekeri arasında pozitif, HDL-kol arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.<sup>89</sup> İntraperitoneal viseral yağ, omental ve mezenterik yağ dokusu olarak 2'ye ayrılmıştır<sup>90</sup> ve mezenterik yağ dokusunun MS ve insülin rezistansı gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır.<sup>91</sup>

### **Obezite ve Yağ Doku Dağılımı Arasındaki İlişki:**

Epidemiyolojik çalışmalarda şiddetli obezite ile KVH ve serebrovasküler hastalıklardan (SVH) kaynaklı mortalite arasında ki ilişki ortaya konmuştur. Orta derecede obezite de ise yağlanmanın bölgesel dağılımı metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirleyicidir. Vague 1947 yılında obezite ile glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları arasındaki ilişkinin yağ dokusunun bölgesel dağılımına bağlı olduğunu, obezitenin homojen bir durum olmadığını bildirmiştir.<sup>92</sup> **Jinoid tip obezite**, gluteal ve femur üzerinde yağ toplanmasıdır ve jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite de denilmektedir. **Android tip obezite**, batın bölgesinde yağ toplanmasıdır ve android tip, erkek



tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya viseral obezite olarak adlandırılır. Android tip obezite de metabolik ve hemodinamik bozuklukların ortaya çıkma riski artmıştır ve aterojenik kardiyovasküler hastalık, DM, HL, HT, gut gibi hastalıklara sıklıkla eşlik eder.<sup>93</sup>

Çeşitli çalışmalarda abdominal obezitenin metabolik süreçler üzerinde ki zararlı etkilerini intraabdominal yağ depoları aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Örneğin oral glukoz tolerans testi sırasında saptanan glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile viseral yağ alanı arasında total ve subkutan yağ miktarından bağımsız olarak pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>94</sup>

Abdominal obezite glukoz-insülin homeostazındaki bozukluklara ek olarak, plazma TG düzeyinde artış ve HDL düzeyinde düşüş gibi lipoprotein-lipid metabolizma bozukluklarıyla da ilişkilidir.<sup>95</sup>

### **Abdominal Viseral Yağ Doku Miktarını Belirleme:**

#### **1. Antropometrik Ölçümler:**

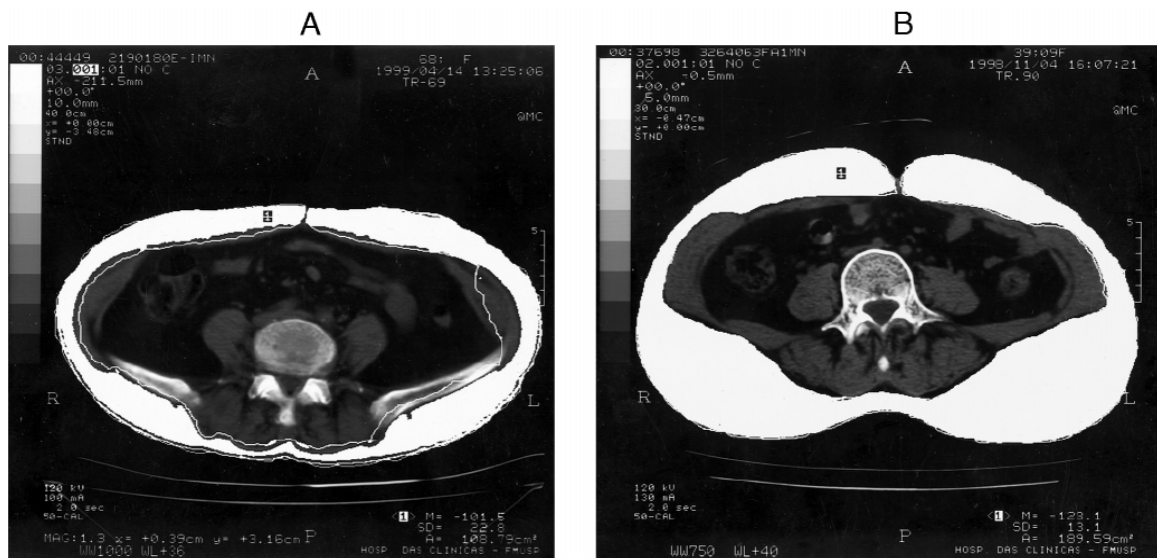
Vücut yağ dağılımını değerlendirmek amacıyla deri katlantı ölçümü, bel-kalça çevresi oranı (BKÇÖ) ölçümü, abdominal sagittal çap gibi antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. BKÇÖ ölçümü, basit ve kullanışlı bir yöntem olmasına rağmen viseral yağ ve cilt altı yağ dokusunu ayırt etmemektedir. Bel çevresi (BÇ) ölçümü, basit olmakla birlikte, ölçüm hatalarına BKİ den daha açıktır. BÇ' yi ölçmek için en uygun yer, kaburga alt kenarı ile spina iliaca anterior superior arasındaki orta noktadır. Yüksek BÇ ve BKÇÖ ile daha yüksek KVH gelişme riski arasındaki ilişki, kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>96</sup> Genel olarak bunlar, BKİ'nin yanı sıra BÇ ölçülmesinin, KVH risk tahmininde fazladan bilgiler sağladığını göstermiştir. Yüksek BÇ veya BKÇÖ ve diğer KV risk faktörleri veya metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki, birçok enine kesitsel çalışmada gösterilmiştir.<sup>97</sup> Bu antropometrik ölçülerden hangisinin daha üstün olduğuna ilişkin tutarlı bir bilgi bulunmamaktadır

Sagittal abdominal çap, ya abdominal BT incelemesiyle<sup>98</sup> veya kişi dizleri bükük şekilde sert bir sıraya sırtüstü yattığında abdomene spina iliaca düzeyinde (L4-L5) gövde uzun eksenine dik bir sagittometre kullanılarak ölçülür.<sup>99</sup> Sagittal abdominal çap ile BT'nin ölçtüğü viseral yağ hacmi arasında güçlü bir bağıntı bulunmaktadır.<sup>100</sup>

## 2. Görüntüleme Yöntemleri: Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans, Ultrasonografi

Antropometrik ölçümler sıklıkla viseral yağın dolaylı ölçümünde tercih edilmektedir. En sık kullanılanlar BÇ ve BKÇO oranı, viseral ile subkutan yağı birbirinden ayırmamaktadır ancak viseral yağ ile korelasyonlarının oldukça iyi olmaları ve kullanım kolaylıkları nedeniyle sıklıkla tercih edilirler.<sup>101</sup> Ancak çeşitli çalışmalarda bu ölçümlerin tüm yaş grupları ve BMI düzeylerinde doğru sonuç vermediği gösterilmiştir.<sup>102</sup>

BT, abdominal yağ dokusunu değerlendirmede en doğru ve tekrarlanabilir teknik olarak kabul edilmektedir.<sup>103</sup> BT, yalnızca adipoz dokuların değerlendirilmesinde değil, birden çok vücut bölümündeki ölçümler için de altın standart olarak kabul edilebilir.<sup>104</sup> Adipoz doku hacmi, viseral ve derialtı adipoz doku sırasıyla %1,2 ve %0,5'lik hatalarla doğru bir şekilde ölçülebilmektedir Erkek ve kadınlarda 130 cm<sup>2</sup>'yi aşan viseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk yarattığı ileri sürülmüştür.<sup>105</sup>



**Şekil 1: Farklı vücut yağ dağılım örnekleri gösteren 2 hastanın umblikus hizasından alınmış BT kesitleri. A.Viseral tip B. Subkutanöz tip yağlanma.**

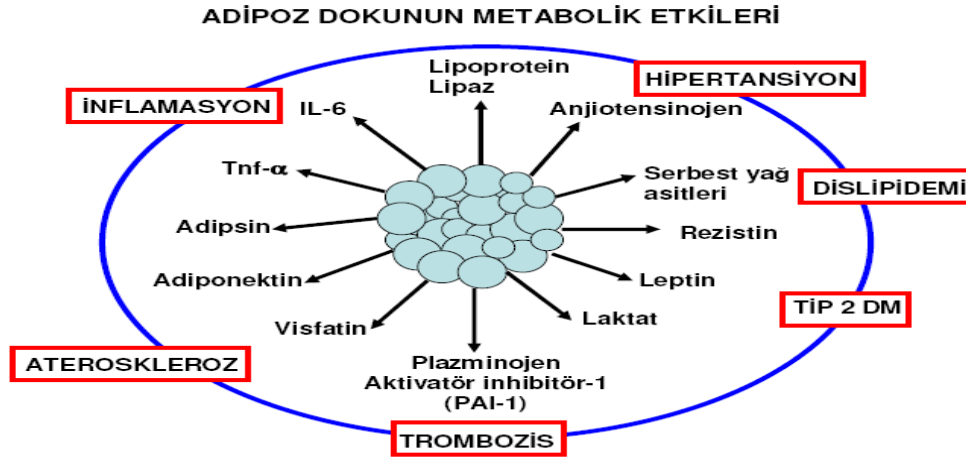
(Wajchenberg Bernardo Leo. Endocrine Reviews 2000; 21: 697-738' den alınmıştır.)

Ancak BT, pahalı, zaman alıcı ve iyonizan radyasyon maruziyetine yol açan bir incelemedir. Bu kısıtlılıklardan dolayı yağ dağılımını ve intraabdominal yağ deposunu değerlendirmek için yeni yöntemler geliştirilmiştir. MR, radyasyon maruziyeti olmadan BT ile mükemmel korelasyon sağlamaktadır, ancak pahalıdır.<sup>106</sup> Birkaç çalışmada, BT ve Ultrasonografi (USG) ile intraabdominal adipoz doku belirlenmesi arasında çok güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.<sup>107</sup> Biyoelektriksel empedans analizi (BEA) bacaklar ve bazen kollara takılan bipolar veya tetrapolar elektrotlar aracılığıyla viseral yağ doku miktarını saptamakta

kullanılır.<sup>108</sup> BEA, hastayı radyasyona maruz bırakmadığı ve kısa zamanda yapılabildiği için BT' ye iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Ancak hidrasyon ve ödem gibi vücut bileşim anormallikleri özellikle morbid obez kişilerde yanlış yorumlara neden olabileceği için tercih edilmez.

### Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri:

Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz (LPL) bakımından zengindir.<sup>109</sup>



**Şekil 2: Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri.**

(Eckel RH et al. Lancet 2005; 365: 1415-1428' den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

Yağ hücresi pasif bir hücre değildir. Aksine günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>110</sup>

Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur.<sup>111</sup> Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, Anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  reseptör gibi), lipoprotein (VLDL, LDL, HDL gibi) reseptörleri, sitoplazmada bulunan

nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir. Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonları stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. Yağ hücresinde, TSH, TNF- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar. Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoprotein lipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır. Obezlerde yağ hücresi LPL aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır.<sup>78</sup>

Fibroblastların adipositlere dönüşümü, nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir.<sup>112</sup> Enerji fazlalığı durumunda adiposit diferansiyasyonu ve lipid birikimi; TNF- $\alpha$ , anjiotensinojen ve resistin gibi adipokinlerin negatif feed back etkisiyle inhibe edilir. Enerji açığı ortaya çıktığında ise; adiponektin ve leptin gibi proteinlerin seviyelerinde düşme olurken asilasyon uyarıcı protein (ASP) ve AT II gibi trofik proteinlerin aktivitesinde artış olur. Bu, adiposit oluşumu ve TG birikimi için bir sinyal oluşturur. İnsülin lipogenez ve enerji depolanması sürecinde merkezi bir rol oynamaktadır. Vücut yağ kitlesinin aşırı artışına eşlik eden insülin rezistansı gelişimi adipositlerin enerji dengesini sürdürmedeki fizyolojik zıt etkilerindeki artışa bağlı olabilir. Gerekli enerji ihtiyacından fazla vücut yağı biriktiğinde ve adipositler kronik olarak diyetle gelen aşırı glukoz ve yağ asitlerine maruz kaldıklarında, insülin rezistansı, inflamasyon, HT ve endotel hastalığı gibi ileri kötü adaptasyon yanıtları ortaya çıkarmaya başlarlar. Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesiyle birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğu birçok morbiditeden sorumludur. Bunlardan üçünün (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve resistin) aktivitesinde artışın, obezitede insülin rezistansının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>113</sup> Buna karşın adiponektin ve leptinde olduğu gibi diğer adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimülatör etki yoluyla insülinin az kullanılmasına neden olurlar.

#### 4.2.2 Adiponektin:

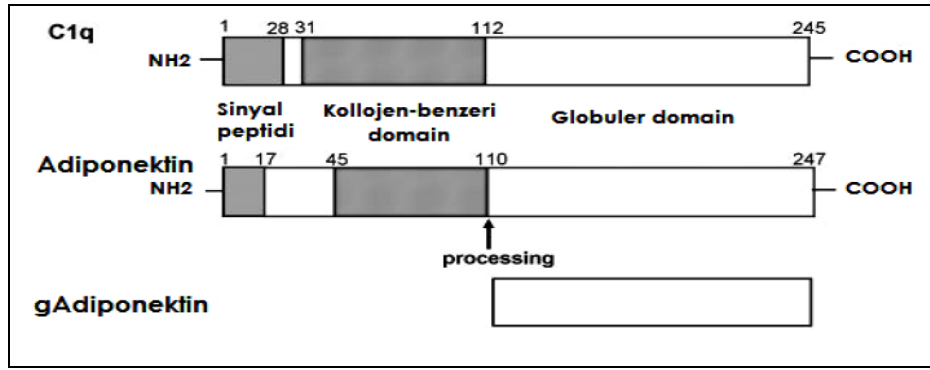
Adiponektin yaklaşık 20 yıl önce 4 farklı grup tarafından bulunmuş ve bu nedenle farklı şekillerde adlandırılmıştır. 1995 yılında ilk kez Scherer ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)” olarak adlandırılmıştır.<sup>114</sup>

Adiponektin ayrıca “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, “adipoQ” ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” olarak da adlandırılmaktadır.<sup>115</sup> İnsan adiponektini 17 kb’ lik ADIPOQ geni tarafından kodlanır ve bu gen 3q27 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur. Kollajen, faktör VIII, faktör X, kompleman faktör C1q ve TNF- $\alpha$  ile yüksek derecede yapısal benzerlik gösterir.

Adiponektin başlıca beyaz yağ dokudan sentez edilir<sup>116</sup> ve serumda yüksek konsantrasyonlarda (0,5–30 mikrogram/mililitre) bulunur. Bu miktar, dolaşımdaki leptin, insülin gibi diğer majör hormonların konsantrasyonlarından 1000 kat daha yüksektir.<sup>117</sup> Cinsiyet adiponektin seviyesinde etkili bir faktördür ve kadınlarda adiponektin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.<sup>118</sup> Erkekler de androjenlerin adipoz dokuda adiponektin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Yaşla birlikte adiponektin seviyelerinde yükselme olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>119, 120, 121</sup> Daha önce yapılan çalışmalarda adiponektin ile kreatinin klirensi arasında ters ilişki bildirilmiş ve yaşlılarda renal fonksiyonlarda azalma ile adiponektin seviyesinde artış olabileceği ileri sürülmüştür.

#### Adiponektinin Yapısı:

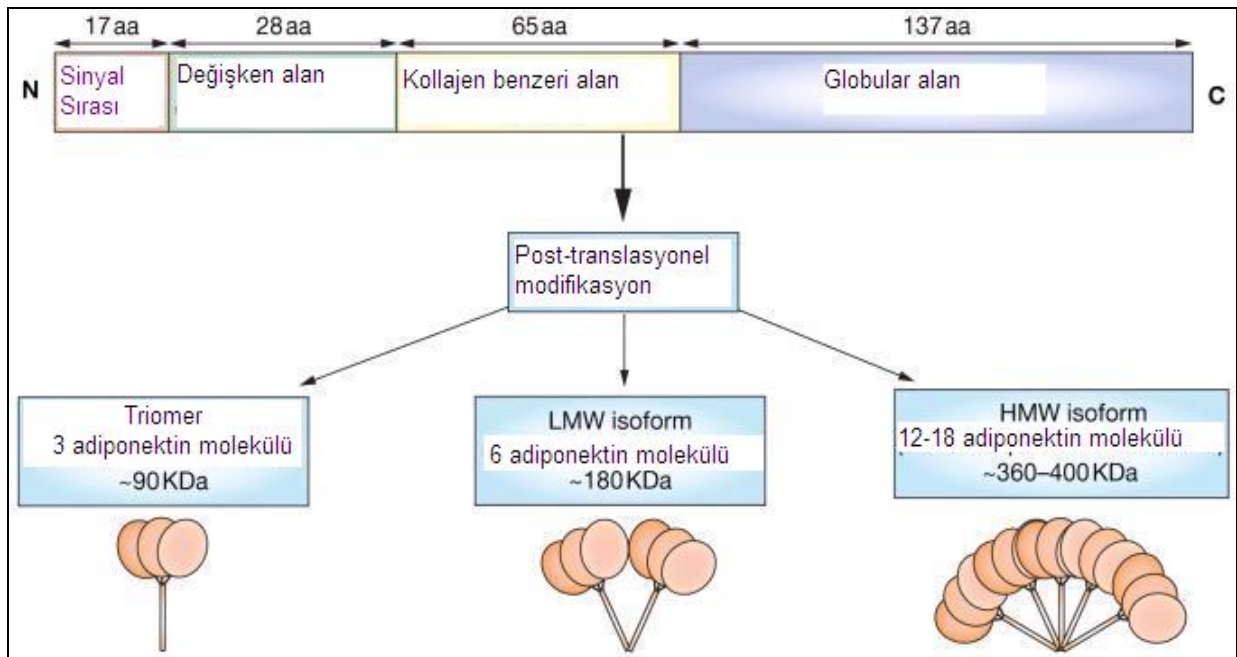
İnsan adiponektin geni 3q27 kromozomu üzerindedir ve üç ekson ile iki introndan kodlanır. Adiponektin, kompleman faktör C1q alt ünitesi ile hemen hemen benzer homolojiyi paylaşan (%43) globular domain C-terminal ve kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısımdan oluşan 244 aminoasitlik bir proteindir (Şekil 3). Adiponektin, C-terminale yakın globular domain, N-terminalde bir sinyal dizi ve kollajen–benzeri domain olmak üzere üç domain içerir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- $\alpha$  ile benzerlik göstermektedir.<sup>122</sup> Bütün haline “full-lenght adiponektin” denilirken, serumda proteazlarca kesilerek oluşturulan sadece globuler kısmının varlığında “globuler adiponektin” olarak isimlendirilir.(Şekil 3) Adiponektin plazmada tama yakın oranda full-lenght yapıda bulunurken, oldukça küçük miktarda globuler yapının plazmada saptandığı rapor edilmiştir.<sup>123</sup>



**Şekil 3: Adiponektinin Primer Yapısı**

(Kadowaki ve ark. Endocrine Reviews 2005; 26(3):439-451' den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

İnsan plazmasında adiponektin kollajen kısmının aracılığıyla oluşturduğu 3 majör oligomerik form şeklinde bulunur: düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) hekzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4–6 trimer) form (HMW). Adiponektinin monomerik formu plazmada bulunmaz.



**Şekil 4: Adiponektinin Yapısı ve Formları**

(Golstein Barry J. Ark. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009 January; 6(1): 27–35' den modifiye edilerek kullanılmıştır..)

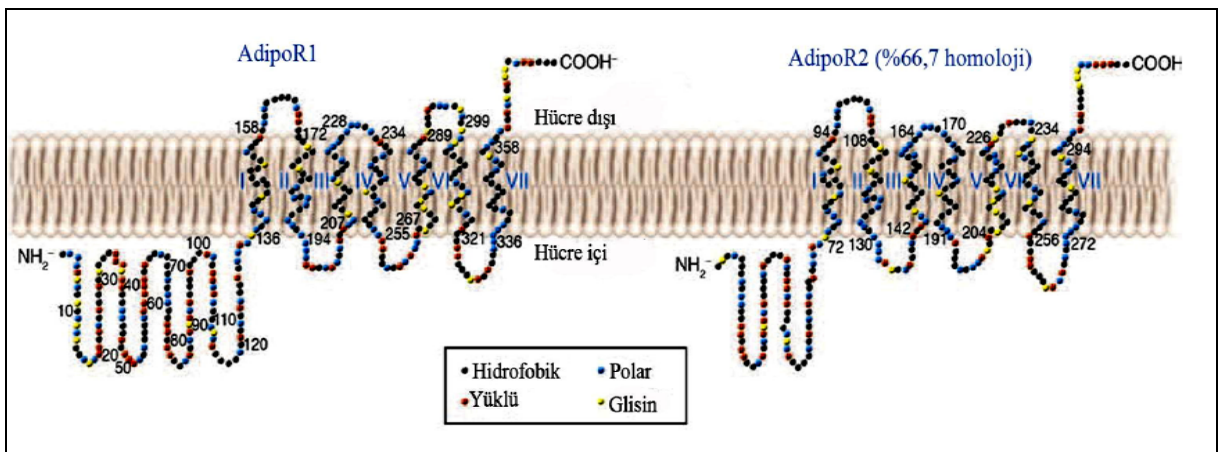
3 adiponektin molekülü disülfid köprüleriyle bağlanarak homotrimeri oluşturur. Bu trimerler bağlanmaya devam ederek hekzamer ve dodekamerleri oluştururlar.<sup>124</sup> Yüksek molekül ağırlıklı formlar kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda bulunur.

Adiponektinin farklı formlarının değişik biyolojik aktiviteleri dolayısıyla farklı fonksiyonları vardır. gC1q domain ve trimerik formlar iskelet kasında Adenozin Mono Fosfat- kinazı (AMP-kinaz) aktive eder, serbest yağ asidi (FFA) oksidasyonu artırır ve glukoz konsantrasyonunu düşürür. Hekzamerik form ve full-length HMW formlar NF- $\kappa$ B yolağını aktive eder.<sup>125</sup> HMW izoformu, adipoz dokuda plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Tüm formlar dolaşımında stabil halde olup birbirlerine dönüşmezler, relatif olarak uzun ömürlü olup, yarı ömürleri yaklaşık olarak 15 saattir.

### Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması:

2003 yılında Yamauchi ve arkadaşları tarafından AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı adiponektin reseptör izoformu klonlanmıştır.<sup>126</sup> (Şekil 5) Her iki izoform da adipositler dahil birçok hücre tipinde eksprese edilir. Her 2 reseptörde G protein aracılı yüzey membran proteinleridir. İnsan dokuları içerisinde AdipoR1 başlıca iskelet kasında eksprese edilirken, AdipoR2 ağırlıklı olarak KC' de eksprese edilir. Diğer taraftan her iki adiponektin reseptörü globular ve full-length adiponektin için farklı afinite gösterirler. AdipoR1 globular adiponektin için yüksek afiniteli reseptör iken, full length adiponektin için çok düşük bir afinite gösterir. Oysa AdipoR2 globular ve full length adiponektin için orta düzeyde afinite gösteren reseptördür. İn vitro çalışmalar adiponektinin her iki reseptörün bağlanmasıyla PPAR- $\gamma$  ve AMP-aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesinde artışa sebep olduğunu göstermektedir.<sup>126</sup>

Şekil 5: Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı



(Kadowaki ve ark. Endocrine Reviews 2005; 26(3): 439-451' den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

AdipoR1 ve AdipoR2, 7 transmembran domaini içeren yüzey membran proteinidir; N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternaldir ve bildirilen tüm G protein – bağlantılı

reseptörlerin topolojisine zıttır (Şekil 5). Adiponektin, AdipoR1 reseptörün eksternal C-terminal domaine bağlanır, N-terminal sitoplazmik domain ise bir adaptör protein ile -APPL (adaptor protein containing pleckstrin homology domain)- etkileşir. AMPK ve PPAR- $\gamma$  aktivasyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir. AMPK, ATP tükenmesi veya AMP artışına yanıt olarak stresle uyarılan bir kinazdır. AMPK yağ asidi oksidasyonu ve glikoliz gibi katabolik süreçleri uyarırken, lipogenez gibi ATP tüketen süreçleri sonlandırır.<sup>127</sup> Bu reseptörlerin ekspresyonu insülin seviyesi ile bağlantılıdır. İskelet kasındaki adiponektin reseptör izoformlarının ekspresyonundaki değişimin, her ne kadar adiponektin rezistansını yansıtır olabileceği de, dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonundan daha fazla fizyolojik öneminin olabileceği öne sürülmüştür.<sup>128</sup>

T – Cadherin'in vasküler endotel hücrelerde ve düz kasta adiponektinin HMW formu için (globular ya da trimerik formu için değil) reseptör olduğunu ileri sürülmüştür.<sup>122</sup> T-Catherin molekül ekspresyonunun ateroskleroz ile bağlantısı<sup>129</sup> bilindiği için adiponektinin ateroskleroz patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Adiponektin ve catherin her ikisinde vasküler endotel hücreleri apoptoza karşı korumaktadırlar.<sup>129</sup>

Adiponektinin PPAR reseptör aktivitesini düzenlediği bilinmektedir.<sup>123</sup> PPAR' lar lipid metabolizması, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu, adipogenez ve inflamasyon gibi önemli hücre fonksiyonlarda görev alırlar.<sup>130</sup> PPAR- $\alpha$  agonistleri beyaz adipoz dokuda adiponektin reseptör ekspresyonunu artırırken, PPAR- $\gamma$  agonistleri total adiponektine kıyasla yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinde artışa neden olurlar. PPAR-  $\beta$  agonistleri ile obez hayvanların tedavisi ise metabolik parametrelerde normalleşmeye ve yağlanmada azalmaya neden olmaktadır.<sup>131</sup>

İki reseptör sinyal yolları açısından birbirinden açık bir şekilde farklı yol izlerler. AdipoR2, çoğunlukla yağ asidi oksidasyonunu artırıp, inflamasyon ve oksidatif stresi inhibe ederek enerji dağılımını uyararak PPAR- $\alpha$  metabolik yolunun aktivasyonu ile bağlantılı iken, AdipoR1, AMPK metabolik yolunun aktivasyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılı olup artmış yağ asidi oksidasyonu ile birlikte hepatik glikoz üretiminin inhibisyonunu düzenler. Bu kaskadların her ikisinde hücrelerin TG içeriğinde azalma ve insülin duyarlılığında artış ile sonuçlanır.<sup>123</sup>

Adiponektinin çok sayıda metabolik süreçte muhtelif görevleri vardır. Adiponektin adipoz dokudan salgılanmasına rağmen insanlarda<sup>119</sup> ve hayvanlarda<sup>132</sup> vücut yağının artışı ile seviyesi azalmaktadır. AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerinin her ikisinin ekspresyonu, insülin rezistanslı ob/ob farelerin kas ve adipoz dokusunda azalmıştır ve bu farelerde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hiperglisemi ve hiperinsülinemi görülmektedir.<sup>133</sup>



Adiponektinin iskelet kasında karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde potansiyel etkisi vardır. Çeşitli çalışmalarda globular adiponektin tedavisinin hem iskelet kası hücre kültürlerinde hem de izole kasta yağ asidi yararlanımını düzelttiği gösterilmiştir.<sup>134</sup> Globular ve full-length adiponektinin, reseptörüne bağlanması PPAR- $\alpha$  aktivitesini artırır ve miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz alımını uyarır. PPAR- $\alpha$  nükleer reseptörü yağ asidi oksidasyonunda birçok genin transkripsiyonu için gereklidir ve bu şekilde adiponektin tarafından aktivasyonu kasta yağ asidi kullanımı iyileştirir.<sup>126</sup> Adiponektin iskelet kasında bir diğer etkisi ise AMPK fosforilasyonunu artırmasıdır. AMPK aktivasyonu kasta yağ asidi oksidasyonu üzerinde adiponektinin etkisi için gereklidir. Adiponektin reseptörü AdipoR2'nin eksprese edildiği karaciğer, adiponektinin hedef organlarından birisidir.<sup>126</sup> Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Uzun süreli adiponektin tedavisi karaciğerde insülin duyarlılığını artırır ve TG içeriğini azaltır.<sup>135</sup> Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visceral yağ dokusundan daha fazladır. Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo kaybı ile düzeyleri artar.

Adiponektinin diyete bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir. Adiponektin düzeyleri total vücut yağ oranı, bel-kalça çevresi oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir. Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glikoz konsantrasyonu, glikoz tolerans testinin 2. saatindeki glikoz konsantrasyonu, HOMA-IR, sistolik ve diastolik kan basıncı, CRP, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, TG ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir.<sup>136,137</sup> PPAR- $\gamma$  agonistleri in vitro ve in vivo olarak adiponektin seviyesini yükseltir. Adiponektin seviyesindeki düşüklük, insülin rezistansı, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon, bozulmuş iskemiye bağlı neovaskülarizasyon, hipertansiyon ve diastolik kalp yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında adiponektin tip1 DM, lupus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ve kronik sistolik kalp yetersizliğinde yüksek bulunmuştur.<sup>138</sup> Tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.<sup>139</sup>

### **İn Vitro ve Hayvan Çalışmalarında Adiponektin:**

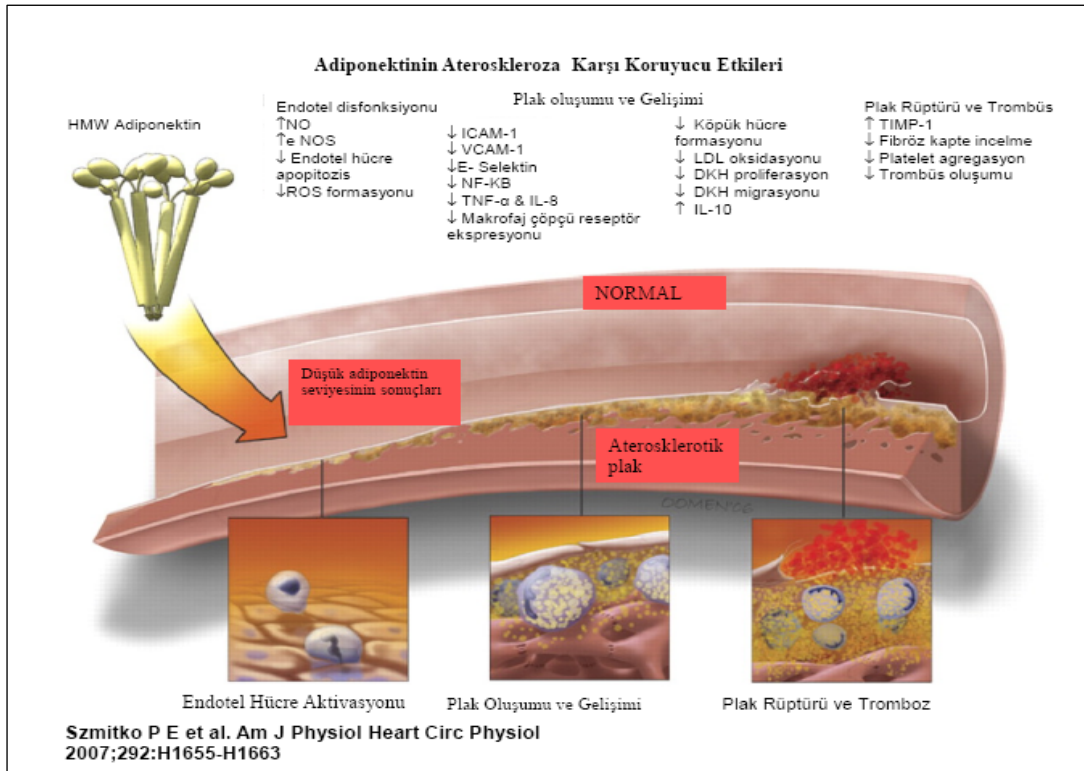
2001 yılında Freubis ve ark.ları adiponektinin insülin duyarlılığını artırdığını, yağdan zengin yemekle beslenen yada yağ emülsiyonu enjekte edilen farelerde serumda serbest yağ asidi

düzeyinin çok arttığı, ancak bu farelerin globüler adiponektin ile tedavisi sonucunda yükselmiş serbest yağ asitlerinde belirgin azalma olduğu gösterdiler. Bu etki adiponektinin kas dokusunda yağ asidi oksidasyonunu artırmasına bağlandı.<sup>132</sup> Kadowaki ve Yamauchi insülin rezistansı olan diyabetik farelere fizyolojik dozlarda rekombinan adiponektin verildiğinde insülin rezistansının belirgin şekilde azaldığını gösterdiler.<sup>140</sup> Scherer ve ark.ları tip 2 DM’u olan farelerde dolaşımdaki adiponektin düzeylerinde ki akut artışların hepatik glukoneogenez enzim ekspresyonu ve endojen glukoz üretiminin baskılanmasıyla bazal glukoz seviyelerinde düşmeye neden olduğunu gösterdiler.<sup>114</sup> Yamauchi ve ark.ları rekombinan adiponektin ile tedavi edilen farelerde, adiponektinin kas dokusunda AMPK ve ACC fosforilasyonunu artırdığını gösterdiler.<sup>134</sup>

### Adiponektin ve İnflamasyon:

Adiponektin NF- $\kappa$ B yolağını etkileyerek endotelial inflamatuvar yanıtı değiştirebilir. Nükleer faktör ailesinin üyeleri inflamatuvar sitokinler, kemokinler, immunoreseptörler ve hücre adezyon molekülleri gibi 150 den fazla genin düzenlemesinden sorumludur. Bundan dolayı, NF- $\kappa$ B sıklıkla insan immun sisteminin merkezindeki mediatör olarak adlandırılır.

**Şekil 6: Adiponektinin Ateroskleroza Karşı Koruyucu Etkileri**



(Szmitko P E ve ark. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292: H1655-H1663’ den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

Adiponektin' in NF- $\kappa$ B yolağına agonist ve antagonist etkileri mevcuttur. Adiponektin NF- $\kappa$ B 'nın hedef hücredeki sinyalinin güçlendirerek<sup>141</sup> veya zayıflatarak<sup>140</sup> immun yanıtı düzenler. Adiponektinin hegzamerik ve daha büyük formları NF- $\kappa$ B yolağını aktive ederken, hegzamerik ve HMW izoformları endotel hücrelerinde apoptozu engeller.<sup>142</sup> Diğer taraftan, adiponektin TNF- $\alpha$ 'ya bağlı NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskılar.<sup>143</sup> Böylece ICAM-1 ,VCAM-1 ve E- selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller.<sup>140</sup> Bu, monositlerin endotele adezyonunu inhibe eden major moleküler mekanizmadır.

Adiponektin makrofajların inflamasyona yanıtını erken fazda miyelomonositik hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını engelleyerek baskılamaktadır. Ayrıca adiponektin makrofajlarda ki çöpçü reseptör ekspresyonunu azaltarak okside LDL alımını ve böylece köpük hücreye dönüşümünü engellemektedir. Büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır. Adiponektin vasküler intimada kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir. Bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünölmektedir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde NO üretimini artırır. Adiponektinin antihipertrofik etkisi ve apoptozis, oksidatif stres ve miyokardial inflamasyonu baskılaması nedeniyle iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma sağlamaktadır.<sup>144</sup>

Adiponektin, adipositlerde TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskılayarak, TNF- $\alpha$  ve IL-6, her ikisi adiponektin üretimini baskılamaktadır.<sup>145</sup> Ayrıca hipoksi ve oksidatif strese adiponektin üretimini baskılamaktadır.<sup>146</sup>

### **Adiponektin, Diyabetes Mellitus, Dislipidemi ve Metabolik Sendrom:**

Diğer adipokinlere zıt olarak dolaşımda ki adiponektin düzeyi insanlarda<sup>147</sup> ve kemirgenlerde<sup>140</sup> vücut yağ miktarı ve insülin direnci ile negatif korelasyon göstermektedir. Adiponektinin KC' den glukoz çıkışını baskılayarak ve kas dokusunda yağ asidi oksidasyonu artırarak insülin sensitivitesini iyileştirdiği bilinmektedir. Çok sayıda prospektif çalışmada düşük adiponektin seviyelerinin insanlarda daha yüksek diyabet insidansı ile ilişkili olduğu<sup>148,</sup><sup>149</sup> ve daha önemlisi plazma adiponektin seviyelerindeki azalmanın insülin sensitivitesindeki azalmayla paralel olduğu görölmüştür.<sup>140</sup> Bu bulgu daha sonra çeşitli popölasyonlarda yüksek adiponektin düzeylerinin daha düşük tip 2 DM riski ile bağlantılı olduğunu gösteren 13 prospektif çalışmayı içeren bir metaanaliz ile desteklemiştir.<sup>150</sup>

Thiazolidinedione'lar, glitazonlar olarakta adlandırılan insülin duyarlılığını artıran ilaçlardır. Glitazonlar ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda periferik dokulardaki glukoz kullanımı

düzelmede,<sup>151</sup> KC'deki yağ içeriği<sup>152</sup> ve endojen glukoz üretimi<sup>153</sup> azalmaktadır. Plazma adiponektin seviyesi, glitazon tedavisi ile sağlıklı, obez ve tip 2 DM'lu hastalarda yükselmektedir. Glitazonlar PPAR- $\gamma$  aktivitesini düzenleyerek insülin duyarlılığını artırmaktadır.<sup>154</sup> Glitazon tedavisi ile adiposit diferansiyasyonunda değişme, leptin ve interlökin seviyelerinde azalma, insülin direncinde iyileşme ve adiponektin seviyelerinde artış saptanmıştır.<sup>155</sup> Glitazonların antidiyabetik ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilerini kısmen adiponektin seviyesini artırması ile açıklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda plazma adiponektin ile seviyesi HDL-kol, apo A-1 arasında pozitif korelasyon, TG, apoB/apo A-1 oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.<sup>156</sup> Adiponektin PPAR- $\alpha$  transkripsiyonunu aktive ederek TG'de azalma, HDL-kol de artışa neden olmaktadır.

Kajikawa ve ark.larının yaptığı bir çalışmada adiponektin ile metabolik sendrom ve KAH arasında negatif bağlantı, leptin ile metabolik sendrom arasında pozitif bağlantı tespit etmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda insülin duyarlılığında ki etnik varyasyon, adiponektin seviyelerinde ki etnik varyasyon ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca adiponektin ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkinin etnik gruplar arasında değiştiği gösterilmiştir.<sup>157, 158</sup>

### **Adiponektin ve HMW izoform:**

Adiponektinin HMW formu, total adiponektine göre metabolik hastalıklar ile daha yakın ilişkilidir ve biyolojik aktif form olarak adlandırılmaktadır.<sup>159</sup> HMW formun, total adiponektine göre, insülin direnci ve diyabet riskinde azalma ve vasküler endotel hücreleri apoptozdan korunmasıyla güçlü ilişkisi tespit edilmiştir. Bu nedenle "British Woman's Heart and Health Study" (BWHHS) çalışmasında, bu formun vasküler olaylarla ilişkisi araştırılmıştır ve total adiponektin de olduğu gibi HMW adiponektin ve serum HMW/ total adiponektin oranı ile vasküler olay riski arasında belirgin ilişki saptanmamıştır. Bu molekülün vasküler hastalık riskinden çok diyabet riskini belirlediği ileri sürülmüştür.<sup>160</sup>

### **Adiponektin ve Kardiyovasküler Hastalıklar:**

Prospektif epidemiyolojik çalışmalarda yüksek adiponektin konsantrasyonları, obezite ve diğer potansiyel risk faktörlerinden bağımsız olarak, artmış insülin duyarlılığı ve azalmış tip 2 DM insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle adiponektin seviyesini artıracak girişimler insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını iyileştirmek ve olasılıkla KVH'lardan korunmak için bir tedavi hedefi olarak önerilmiştir.<sup>161</sup> Yüksek adiponektin düzeylerinin diyabet riskini

azaltması ile ilgili yoğun kanıtlar mevcut iken, adiponektinin KVH riskinin azaltıp azaltmadığı hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konudaki genel varsayım, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili artmış vasküler riskin altında yatan neden azalmış adiponektin konsantrasyonu olduğudur. Hayvan modellerinde, apolipoprotein E eksikliği olan hayvanlara adiponektin uygulanması ile ateroskleroza karşı koruma sağlanmaktadır.<sup>126</sup> İnsanlar da ise bu konuda çelişkili kanıtlar mevcuttur. 2004 yılında yayınlanan “the Health Professionals Follow Up Study” (HPFUS) çalışması, KVH ve adiponektin seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlamış ilk çalışmadır ve bazal adiponektin seviyelerinin 2 katına çıkması ile yaş, sigara, HT, HL, CRP, glisemik kontrol için düzeltme yapıldıktan sonra MI riskinde %20 azalma saptanmıştır.<sup>162</sup> Bu nedenle diyabette artmış KV riskin major nedeni olarak adiponektin seviyesindeki azalma önerilmiştir. Bir başka çalışmada düşük plazma adiponektini genç hastalarda diğer konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak MI ile ilişkili bulunmuştur.<sup>163</sup> Ancak yapılan adiponektin ve KV risk ile ilgili farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Örneğin, 1313 koroner arter hastasını içeren 7 prospektif çalışmanın metaanalizinde adiponektin ile ölümcül olmayan MI ve kardiyak ölümden oluşan son noktada ihmal edilebilir bir ilişki saptanmıştır.<sup>164</sup> Daha dikkat çekici biçimde, kronik kalp yetersizliği<sup>165</sup> ve kronik böbrek yetersizliği<sup>166</sup> gibi yüksek riskli gruplarda yüksek adiponektin düzeyleri mortalitede artış ile bağlantılıdır. Ayrıca vasküler hastalığı olan ya da olmayan yaşlı erkek ve kadınlarda yapılan 2 farklı çalışmada adiponektin ile tüm nedenli mortalite ve kardiyovasküler mortalite arasında pozitif ilişki bulunmuştur.<sup>167,168</sup> Kizer ve ark.larının yaptığı çalışmada yaşlı hastalarda, yüksek adiponektin seviyeleri ölümcül olmayan MI ve ölümcül KVH ile ilişkili bulunmuştur.<sup>169</sup>

Adiponektin ve KVH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardaki çelişkili sonuçları açıklamak üzere bazı hipotezler geliştirilmiştir. Birincisi renal disfonksiyon ve bu nedenle bozulmuş adiponektin klirensi, daha yüksek adiponektin düzeyleri ve artmış KVH ve tüm nedenli mortalite arasındaki ilişkiden sorumlu tutulmuştur. İkincisi yüksek riskli grupta periferik adiponektin rezistansı ve bu nedenle yüksek adiponektin seviyeleri olduğu ileri sürülmüş ancak kanıtlanamamıştır. Alternatif olarak yaşlılarda güçlü bir mortalite belirteci olan kilo kaybı ve iskelet kası kaybı adiponektin seviyesindeki artıştan sorumlu tutulmuş veya adiponektin’in santral bir etkiyle enerji tüketimini artırıp kilo kaybına ve sarkopeniye neden olarak mortaliteyi artırdığı ileri sürülmüştür. Ancak Kizer ve ark.ları yaptıkları çalışmada adiponektin ve mortalite arasında kilo kaybından bağımsız bir ilişki saptamışlardır.<sup>169</sup> Başka bir dikkat çekici hipotez ise ters nedenselliktir. Sessiz veya klinik olarak belirgin vasküler hastalık adiponektinde savunma aracı olarak kompanseuar bir artışa neden olmaktadır.

Aterosklerotik süreçte vasküler inflamasyona yanıt olarak adiponektin sentezinin uyarıldığı öne sürülmüş ancak inflamasyonun sistemik markerları ile adiponektin ve mortalite arasındaki ilişki açıklanamamıştır.<sup>169</sup> Ayrıca, brain-natriüretik peptid (BNP) ile adiponektinin konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan ve olmayan hastalarda belirgin pozitif korelasyon göstermesi, sessiz iskemi veya vasküler hastalıkta BNP düzeyindeki artışların yüksek adiponektin düzeyleri ile bağlantılı olabileceğini akla getirmektedir. Mekanizma ne olursa olsun, AKS veya KKY' deki yüksek adiponektin seviyeleri insülin rezistansı ve yağ asidi metabolizmasını düzeltmek için bir kurtarıcı mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Yani yüksek adiponektin seviyeleri, vasküler veya metabolik strese karşı kronik bir kompensatuar mekanizmayı yansıttığı gibi görünmektedir.<sup>170</sup>

Anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'lı hastalarda serum adiponektin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.<sup>171</sup> Adiponektin seviyesi ile kararlı ve kararsız KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Pilz ve ark. yaptığı, kararlı anjinalı 608, kararsız anjinalı 378 hastayı kapsayan çalışmada, 2 grup arasında adiponektin seviyeleri arasında belirgin fark saptanmamıştır.<sup>172</sup> Başka bir çalışmada ise kararsız anjinalı hastalarda, kararlı angina ve kontrol grubuna göre belirgin daha düşük adiponektin düzeyleri saptanmıştır.<sup>173</sup> AKS ve MI gibi akut kardiyak olaylarda adiponektin seviyesini inceleyen bir çalışmada stabil koroner arter hastalarına göre daha düşük adiponektin seviyeleri saptanmıştır ve düşük adiponektin seviyeleri kompleks koroner arter lezyonları ile korele bulunmuştur.<sup>174</sup> Düşük adiponektin seviyelerinin kararsız KAH'lı hastalarda koroner plak zedelenebilirliğine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.

Okside LDL ve NO, KAH'ın tüm safhalarının da rol almaktadırlar. Tip 2 DM'lu ve KAH'lı hastalarda azalmış adiponektin seviyesi arter duvarında artmış oksidatif stresi gösteren okside LDL düzeyi ile ilişkilidir. Okside LDL plak kararsızlığında anahtar rolü oynamaktadır. Adiponektin endotelden direkt olarak NO salınımını uyarmaktadır. Hipoadiponektinemi periferik arterlerde endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyi ile total NO düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>175</sup>

Hipertrofik kardiomyopati hastalar da yapılan bir çalışmada, adiponektin diyastolik disfonksiyonu saptamada pozitif bir gösterge olarak saptanmıştır.<sup>176</sup>

Tüm bunların sonucunda adiponektinin yararlı ve zararlı etkilerinin olduğu kabul edilebilir. KAH için düşük risk taşıyan genç ve orta yaşlı bireylerde ateroprotektif etkiler belirgin iken, adiponektin yaşlılarda, kalp yetersizliği olanlar veya bilinen kalp hastalığı olanlarda zararlı etkiler sergileyebilir.

### **Adiponektin ve Hipertansiyon:**

Yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda daha yüksek BKİ, daha yüksek serum TG seviyeleri ve daha sık İR olduğu ortaya konmuştur.<sup>177</sup> Hipertansiyon ve adiponektin ile ilgili çalışmalarda ise farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Mallamaci ve ark. KBY li hipertansif hastalarda yüksek serum adiponektin düzeyleri,<sup>178</sup> Adamczak ve ark.ları hipertansif hastalarda düşük adiponektin seviyeleri<sup>179</sup> saptamışlardır. Kazumi ve ark.ları yüksek-normal kan basıncı saptanan genç Japon erkeklerde düşük adiponektin seviyeleri,<sup>180</sup> Furahashi ve ark.ları ise sadece insülin rezistansı olan hipertansiflerde düşük adiponektin düzeyleri saptamışlardır.<sup>181</sup> İwashima ve ark.ları hipertansif erkeklerde adiponektin konsantrasyonunu normotansif erkeklere göre daha düşük saptamışlar ve HT olmasada kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişler ve hipoadiponektinemi HT için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır.<sup>182</sup> Adiponektinin antihipertrofik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Deneysel aortik konstriksiyon modelinde adiponektin yokluğu, sol ventrikül hipertrofinde şiddetlenme, sistolik kalp yetersizliği ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>183</sup> Bununla tutarlı olarak, AT2 infüzyonu uygulanan yabancı fare modelinde, pioglitazon tedavisi ile kardiyak hipertrofi ve fibroziste azalma saptanmıştır. Adiponektin eksikliği olan, AT2 infüzyonu uygulanan yabancı fare modelinde ise pioglitazonun bu yararlı etkisinin kaybolduğu gözlemlenmiştir.<sup>184</sup>

HT ile adiponektin arasındaki negatif korelasyon 4 farklı şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Adiponektinin endotel üzerindeki bağımsız etkilerinden dolayı adiponektin konsantrasyonu ile vazodilatör yanıt arasındaki ilişki tanımlanmış ve endotel disfonksiyonun HT gelişiminde rol oynadığını ileri sürülmüştür. İkinci olarak hipertansif hastalarda sıklıkla artmış olan sempatik aktivitenin beta adrenerjik stimülasyon ile adiponektin gen ekspresyonunu baskılayabileceği öne sürülmüştür. Üçüncü olarak adiponektin ve ateroskleroz arasındaki karşılıklı ilişki nedeniyle azalmış adiponektin konsantrasyonunun vasküler hasar yoluyla HT gelişimini kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür. Son olarak adiponektin azlığının Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemini aktive edip HT gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>182</sup>

### **Adiponektin ve Kalp Yetersizliği:**

Kalp yetersizliği ve AKS'lu hastalarda yüksek adiponektin seviyeleri hastalığın şiddeti ve olumsuz sonuçlanma riskiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>185</sup> Çeşitli çalışmalarda KKY' li ve KAH'lı

hastalarda dolaşımdaki adiponektin ve BNP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>185</sup> AtheroGene çalışmasında bazal adiponektin seviyesi, diğer klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak, ancak BNP ile bağlantılı olarak KKY' li hastalarda kötü prognozu belirlemiştir.<sup>186</sup> Ang ve ark.larının yaptığı çalışmada, yüksek adiponektin ve BNP seviyeleri , AKS sonrası 7 haftalık seri takip sonucunda kötü sonlanım riskiyle bağlantılı bulunmuştur.<sup>187</sup> Adiponektin ve BNP arasındaki bağlantı mekanizması, yeni lipolitik ve potansiyel lipid serbestleştirici natriüretik peptidlerin tanımlanması ile kurulmuştur. Bu etki cGMP bağımlı spesifik adiposit membran reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşmektedir.<sup>188</sup> Kalp yetersizliği olan hastalara atrial natriüretik peptid (carperitide) infüzyonu plazma adiponektin seviyelerinde artışa neden olmaktadır.<sup>189</sup>

### **Adiponektin, Kardiyovasküler Mortalite ve Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite:**

Yüksek adiponektin düzeylerinin KKY ve KAH'lı kişilerde mortaliteyi belirlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. The British Regional Heart çalışması ( BRHS) ,bu konudaki en büyük çalışmalardan birisidir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan 60-79 yaş arası erkeklerde adiponektin ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın ana amacı adiponektinin KKY veya KVH olanlarda mı yoksa genel popülasyon da mı artmış KV mortalite ilişkili olduğunu araştırmaktır ve artmış adiponektinin genel popülasyonda da mortaliteyi belirlediği saptanmıştır.<sup>190</sup> Rancho-Bernado çalışmasında ise adiponektin ile KVH prevalansı, insidansı ve mortalite arasındaki ilişki 50-91 yaş arasındaki 1513 kadın ve erkekte incelenmiş, adiponektin ile KAH' a bağlı mortalite arasında belirgin ilişki saptanmamıştır.<sup>191</sup>

### **Adiponektin ve Gen Polimorfizmleri:**

Adiponektini kodlayan gen, ADIPOQ, 3p27 kromozomunda lokalize olmuştur ve bu bölge ilginç biçimde metabolik sendrom<sup>192</sup> ve tip 2 DM<sup>193</sup> ile ilişkilidir. Adiponektin genetik varyantları adiponektin düzeyleri<sup>194</sup> ve tip2 DM<sup>195</sup> ile ilişkili bulunmuştur. ADIPOQ, KAH için aday gen sayılmasına rağmen, Pischon ve ark.ları yakın zamanda sık görülen tek nükleotid polimorfizmlerini tanımlamışlardır : rs266729,-11365 CG; rs 822395,-4034 AC; rs822396, -3964 AG; rs2241766 ,+45TG; rs 1501299, +276 TG. Bu çalışmada sadece -4034 CC, AA genotipine göre kadınlarda ölümcül olmayan MI ve fatal KAH ile ilişkili bulunmuştur. Diğer tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) ve haplotipler ise tutarlı biçimde KAH riski veya plazma adiponektin düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>196</sup>



Yapılan çalışmalarda rs266729 (-11377 CG) beyaz erkekler<sup>197</sup> ve metabolik sendromlu Asyalılarda<sup>198</sup> KVH ile bağlantılı bulunmuştur. rs266729 düşük LDL düzeyine sahip Asyalı vakalarda MI ile ilişkili bulunmuştur.<sup>199</sup> Çinde yapılan bir çalışmada rs266729 ve rs822395 ve KAH arasında belirgin ilişki saptanmamıştır. Ancak kadın KAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık G alleli saptanırken, G taşıyıcılarında C allel taşıyıcılarına göre daha yüksek KAH riski taşıdıkları saptanmıştır. rs 1501299 (+ 276 GT ) tek nükleotid polimorfizmi diyabetli erkeklerde KVH ile ilişkili bulunurken,<sup>200</sup> diyabetli kadınlarda<sup>201</sup> ilişki saptanmamıştır. Ekzon 2 de yerleşmiş TNP +45 TG (rs 2241766) G alleli, yüksek serum adiponektin düzeyleri, adipoz dokuda yüksek adiponektin mRNA ekspresyonu, insülin duyarlılığında artış<sup>202</sup>, KAH 'na karşı koruyucu etki<sup>203</sup> ve daha düşük obezite riski<sup>204</sup> ile ilişkili bulunmuştur.

I164 TC polimorfizmi TT genotipine daha düşük adiponektin düzeyleri ve artmış diyabet sıklığı ile ilişkili bulunmuş ve ayrıca TC polimorfizmi belirgin olarak HT ile ilişkili bulunmuştur. İntron 2 de yer alan G276T polimorfizmi artmış tip 2 DM sıklığı ile ilişkili bulunmuştur, ancak HT ile arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>182</sup>

Genç popülasyon da yapılan bir çalışmada rs266729 G alleli düşük plazma adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili bulunurken, rs1501299 ile adiponektin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>163</sup>.

Hara ve ark.ları Japon popülasyonunda TNP+45 GG ( rs2241766) ve TNP+276 GG genotipleri ( rs 1501299) ile tip 2DM arasında belirgin ilişki saptamışlardır.<sup>205</sup> Çin Han ırkında yapılan bir çalışmada ise TNP+45G alleli, TNP 45+T alleleline göre belirgin olarak tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur. TNP +276 T ve TNP+276G ile tip 2 DM riski arasında ilişki saptanmıştır.<sup>206</sup>

### **Adiponektin, Beslenme ve İlaç Etkileşimleri:**

Hayvan modellerinde, doymuş yağlardan zengin hiperlipidemik diyet uygulanmasıyla adiponektin seviyesinde azalma olurken, çoklu doymamış yağlardan zengin diyet ve omega-3 yağ asidi uygulanmasıyla adiponektin seviyesi ve gen ekspresyonunda artış olmaktadır. İnsanlarda, bu fikri destekler biçimde, meyve ve tahıl içeren sağlıklı beslenme ile adiponektin seviyesinde artış tespit edilmiştir. Sağlıklı ve diyabetik bireylerde Akdeniz tipi diyet ile yüksek adiponektin seviyesi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. İnsanlarda diyete, omega-3 ve eikozapentenoik asit eklenmesiyle adiponektin seviyelerinde artış saptanmıştır.<sup>207</sup>

Adiponektin plazma konsantrasyonu lipofilik (atorvastatin, simvastatin) statinler tarafından azaltılırken, hidrofilik (pravastatin, rosuvastatin) statinler tarafından artırılır.<sup>208</sup> Kortikosteroidler, TNF- $\alpha$  sentezini baskılayarak adiponektin seviyesinde yükselmeye neden olurlar. Daha önce bahsedildiği gibi glitazonlar, renin-anjiyotensin sistem blokerleri, telmisartan, oral diyabetik ajan olan glimepiridin plazma adiponektin konsantrasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>209, 210</sup> Adiponektin çevre-ilaç etkileri

Tablo 5’de özetlenmiştir.

**Tablo 5: Adiponektin Çevre-İlaç Etkileri**

<b>Hayat Tarzı Değişikliği</b>
Kilo kaybı- Adiponektin $\uparrow$
Diyet ve Egzersiz- Adiponektin $\uparrow$
Sigara İçimi- Adiponektin $\downarrow$
Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu -Adiponektin $\downarrow$
<b>Renin-Anjiyotensin Sistem Blokerleri</b>
Temokapril ve Ramipril- Adiponektin $\uparrow$
Losartan ve Kandesartan- Adiponektin $\uparrow$
<b>PPAR-Alfa Agonistleri</b>
PPAR-Alfa Agonistleri - Adiponektin $\uparrow$
Fenofibrat- Adiponektin $\uparrow$
<b>PPAR-Gama Agonistleri</b>
Tiazolidin- Adiponektin $\uparrow$
<b>Hipoglisemik İlaçlar</b>
Glimepirid- Adiponektin $\uparrow$
Metformin- Adiponektin $\leftrightarrow$
<b>Statinler</b>
Hidrofilik statinler- Adiponektin $\uparrow$
Lipofilik Statinler- Adiponektin $\downarrow$
<b>Yeni Beta Blokerler</b>
Nebivalol- Adiponektin $\uparrow$
Karvedilol-Adiponektin $\downarrow$

### **Adiponektin, Alkol ve Sigara Alışkanlıkları:**

Sigara içimi güncel bir halk sağlığı sorunudur ve HT, KAH ve diğer KVVH’ların gelişimi için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Aterosklerozun erken belirteci kabul edilen endotel disfonksiyonu akut ve kronik sigara içimi sonrası gösterilmiştir.<sup>211</sup> Adiponektinin ise endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği bilinmektedir. Sigara içimi ile artan oksidatif stresin adipositlerde adiponektin ekspresyonu ve sekresyonunu baskıladığı, sigara içimi ve ilişkili

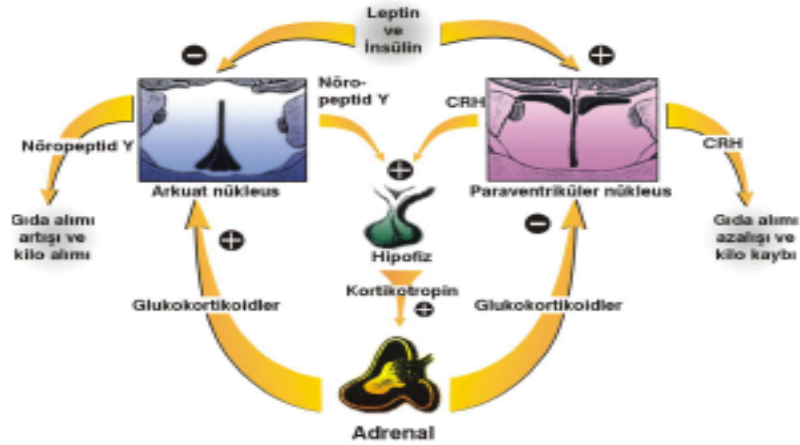
doku hipoksisi sonucu serumda artan TNF- $\alpha$  düzeyinin adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nikotine bağlı  $\beta$ - adrenerjik stimülasyon, adiponektin gen ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu nedenle sigara ve çeşitli hastalıkların gelişimi arasında, adiponektin seviyesinde ki azalmanın rol oynabileceği ileri sürülmüştür.<sup>212</sup>

Orta derecede alkol tüketimi ile adiponektin seviyelerinde artış bildirilmiştir ve orta dereceli dereceli alkol tüketimi ile insülin direncinde iyileşme ve tip2 diyabet riskinde azalmanın adiponektin seviyesinde ki artışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>213</sup>

### 4.2.3 Leptin:

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu 7 q 31 de lokalize obez gen klonu (ob/ob) tanımlanmıştır.<sup>214</sup> Leptin beyaz adipoz doku tarafından sentezlenen ve salgılanan ve obezite geni tarafından kodlanan 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton ağırlığında bir peptid hormondur.<sup>215</sup> TNF- $\alpha$ , IL-6 ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir. Leptinin esas fonksiyonu hipotalamusta ki reseptörlerine bağlanarak iştahı azaltmak ve vücut ısısını yükseltmek yoluyla vücudun enerji dengesini kontrol etmektir.<sup>216</sup> Ancak leptin reseptörleri, koroner arterler ve KVS gibi başka periferik dokularda da bulunmuştur. Leptin reseptörlerinin Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır.<sup>215</sup>

Plazma leptin düzeyleri obezite durumunda artmıştır. Kadınlar da ve erkekler de ve hem zayıf hemde obez bireylerde vücut yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>217</sup> İnsanlarda plazma leptin seviyeleri birkaç ng/ml (1-10 ng/ml) düzeyindedir.<sup>218</sup> Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonun da görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin nükleus arkuatustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Ayrıca leptin paraventriküler nükleus'tan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyarak yine gıda alımına engel olmaktadır.<sup>219</sup> Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan, ob gen ekspresyonunun önemli bir düzenleyicisi olan insülinidir. Leptin, İnsülin ile benzer şekilde nükleus arcuatus'tan nöropeptid-Y'nin salgılanmasını baskılamaktadır.



**Şekil 7: Leptin ve insülinin hipotalamo-hipofizer ve adrenal aks üzerinde etkileri.**

(Schwartz MW ve ark. N Engl J Med 1997; 336: 1802-1811' den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

İnsülin, beyaz yağ hücrelerinde leptin hormonunun salgılanarak depo edilmesini sağlar. Yeterli derecede üretilip depo edilen leptinin fazlası kana geçer. Normal kan seviyelerinde, leptin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe etmektedir. Gündüz leptin hormonunun salınımı insülin ile düzenlenirken; leptin hormonunun en fazla ve yüksek düzeyde gece yarısından sonra, 02.00-05.00 saatleri arasında salgılandığı bilinmektedir. Obezite ve bunu takiben gelişen insülin direnci ile leptin sürekli olarak kanda yüksek düzeyde bulunmaya başlar.<sup>220</sup> Bu da bir süre sonra insülin direnciyle birlikte leptin direncinin oluşmasına yol açar. Bunu takip eden süreçte insülin ve leptin direncine bir stres hormonu olan adrenal hormonu direnci de eklenir.<sup>221</sup> Leptin ve insülin direnci, şişmanlık, Tip 2 DM ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Bu tehlike üçgeni, bütün vücut hücrelerinde, dokularında, organlarında arteriyoskleroz nedenidir ve vasküler-miyokardiyal hasara yol açar.<sup>217</sup>

### **Leptin ve Kardiyovasküler Hastalıklar:**

Leptinin, KVS üzerindeki etkileri konusunda literatür de çok sayıda çelişkili bilgi mevcuttur.<sup>222</sup> Hayvan deneyleri ve in vitro modellerde leptin endotelial hücreler de oksidatif stresi artırarak ateroskleroza uyarılmaktadır. Buna zıt olarak leptin aynı zamanda NO üretimini artırarak antiaterojenik etkiler göstermektedir. İnsanlarda yapılan leptin ve KAH ile ilişkili çalışmalar da yine çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Leptin “West of Scotland Coronary Prevention Study” (WOSCOPS) çalışmasında ilk kez KAH için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>223</sup> Yüksek plazma leptin seviyesi erkeklerde ve özellikle hipertansif kadınlarda MI için bağımsız öngördürücü olarak saptanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ise leptin ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki

bulunmamıştır.<sup>224, 225, 226, 227</sup> Sattar ve ark.larının yaptığı çalışmada KAH riski ile leptin arasında orta derecede ,istatistiksel anlamlı olmayan ve BKİ açısından düzeltme yapıldığında anlamlılığın azalan bir ilişki tespit etmişlerdir.<sup>228</sup> Minimal anjiografik stenozda akut koroner sendroma kadar değişen heterojenlikte bir hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada yüksek leptin seviyeleri artmış kardiyak ölüm, MI, inme veya revaskülarizasyonla ilişkili bulunmuştur.<sup>229</sup> Bunların yanısıra stabil koroner arter hastalığına sahip 981 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ise düşük leptin seviyesinin stabil KAH' lı hastalarda obeziteden ve diğer klasik kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>230</sup> Bir başka çalışmada ise leptinin miyokardiyal hasarlanmayla ilişkili kardiyak disfonksiyon ve kalp yetersizliğine karşı koruyucu ve yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>231</sup> Kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada da artmış leptin düzeyinin kardiyak apoptozisi sınırlandırdığı gösterilmiş olup, MI sonrası morbidite ve mortalitede azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>232</sup> Tüm bunlar leptinin KVS üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Yüksek leptin düzeyleri ile olumsuz KV prognoz arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Leptinin potansiyel yararlı etkilerini destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Momin ve ark.ları KAH' lı hastalarda leptinin endotelden bağımsız olarak vazodilatör etkilerinin olduğunu göstermişlerdir.<sup>233</sup> Bununla tutarlı olarak farklı çalışmalarda leptinin uyardığı koroner arter vazodilatasyonu ve aortik endotelyal hücreler de endotelyal NO üretiminin uyarılması gibi muhtemelen yararlı kardiyoprotektif etkiler gösterilmiştir.<sup>234</sup> Ayrıca leptin insan endotelyal progenitör hücreleri uyarmakta ve anjiogenezisi teşvik etmekte,<sup>235</sup> muhtemelen PPAR- $\alpha$  ekspresyonunu artırarak lipid birikimi ve lipotoksisiteye karşı koruma sağlamaktadır. Leptinin bu yararlı etkileri çeşitli çalışmalar da ki olumsuz KV sonuçlarıyla ilişkili bulunması çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır: 1.Leptin'in KVS üzerinde ki geniş etki spektrumu. 2.Leptin'in düzey ilişkili etkileri. 3. Selektif Leptin rezistansı kavramı.

Leptin'in vasküler sistem üzerine olan potansiyel yararlı etkileri yanında, KVS üzerine zararlı etkiler de ortaya koyabilir. Leptinin KVS üzerinde yararlı ve zararlı etkileri şekil 10'da özetlenmiştir. Leptin endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunun indüklenmesi gibi birçok potansiyel aterojenik etkiye sahiptir.<sup>236, 237, 238, 239,</sup>

240, 241

**Şekil 8: Leptinin KVS üzerindeki zararlı ve yararlı etkileri**  
(Wolk Robert ve ark. European Heart Journal 2006; 27: 2263-2265' den modifiye edilmiştir.)



**Zararlı Etkiler**

Sempatik Aktivasyon, Reaktif O<sub>2</sub> üretimi↑

İnsülin rezistansı, Proinflamatuvar etkiler

Platelet Aktivasyonu, DKH proliferasyonu↑

Fibrinolizis↓, Endotelin sentezi↑

Paroksonaz aktivitesi ↓, makrofaj PPAR-γ ↓

**Yararlı Etkiler**

Venöz ve arteriyel vazodilatasyon

Endotelial progenitör hücre uyarılması

Endotelial NO üretimi↑

Anjiogenesis↑

Lipid birikimi ve lipotoksitede↓

#### **4.3 Alkolik Olmayan Karaciğer yağlanması, Kardiyovasküler Risk, Adiponektin ve Leptin:**

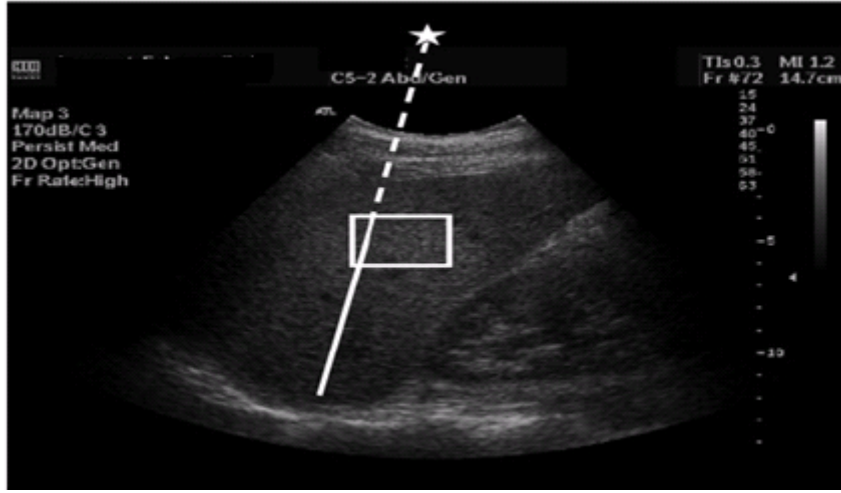
Alkol veya alkol dışı nedenlere bağlı olarak hepatositlerde yağ birikmesine yağlı karaciğer (KC) denir. Yağlı KC hastalığının en sık nedenleri alkol kullanımı, diyabet ve obezitedir. Alkolik olmayan yağlı KC hastalığı (NAFLD), hepatik steatoz, alkolik olmayan steatohepatit ( NASH ) ve hepatik fibrozu kapsar.<sup>242</sup> Obezite ile ilişkili İR, tip 2 DM, KVH, hepatik steatoz ve NASH gelişimi için ortak bir risk oluşturmaktadır. Obezite de hipertrofiye olmuş adipositler aşırı miktardaki TG'yi depolamakta yetersiz kalmakta ve iskelet kası ve KC deki aşırı lipid birikimi bu dokularda insülin yanıtında bozulmaya neden olmaktadır.<sup>243</sup> Metabolik hastalıklar için total yağ doku miktarından çok yağ doku dağılımının daha önemli olduğu, visceral adipozite ile İR ve NAFLD arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>244</sup> Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda santral obezite metabolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve adipoz doku kaynaklı proteinlerin üretiminde ve aktivitesinde ki bozukluklar vurgulanmıştır.<sup>245</sup> Obezitede çoğu adipokinlerin miktarında ve adipoz dokuda yerleşik makrofajların sayısında artış tespit edilmiştir. Makrofajlar obezitedeki düşük dereceli kronik inflamasyondan sorumlu olan Il-6 ve TNF-α gibi sitokinleri salgılamaktadırlar.<sup>246</sup> TNF-α, insülin yanıtının bozulması ve NASH progresyonunda önemli rol oynamaktadır.<sup>247</sup> Il-6 başlıca visceral dokudan salgılanmakta, SOCS-3 (Supressor Of Sytokine Signalling 3) aktivitesini artırarak KC' de İR' na neden olmakta ve KC' de CRP sentezini uyararak kronik inflamasyona katkıda bulunmaktadır.<sup>248</sup>

Obezite artmış sistemik leptin düzeyleri ve santral ve periferik leptin rezistansı ile karakterizedir. Leptin, KC gibi adipoz doku dışı dokularda yağ birikmesini, KC de monoansature yağ asidi sentezini engellemekte, böylece hepatik insülin duyarlılığını iyileştirmektedir. Hayvan çalışmalarında leptinin fibrozisi uyardığı gösterilmiştir. Leptin hepatik stellat hücrelerde TGF- $\beta$  ve CTGF (connective tissue growth factor) üretimini artırmaktadır<sup>249</sup>. Ancak insanlarda, dolaşımdaki leptin ile KC fibrozisi arasında direkt bir bağlantı henüz gösterilmemiştir. Çeşitli çalışmalarda adiponektinin, leptinin biyoaktivitesini antagonize ettiği gösterilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda düşük adiponektin seviyeleri İR ve BKİ den bağımsız olarak NASH ile bağlantılı bulunmuştur. Adiponektinin KC koruyucu etkileri izole edilmiş KC hücreleri ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir.<sup>250</sup> Adiponektin İR ve obezite ile ilişkili KC hastalığında koruyucu bir adipokin olarak ortaya çıkmıştır ve sistemik adiponektin düzeyini artıran ilaç tedavilerinin NAFLD tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Glitazonlarla yapılan çalışmalarda KC enzimleri ve KC histolojisinde iyileşme gözlemlenmiştir. Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda, adiponektindeki yükselme, düşük adiponektin seviyesinin NAFLD patogenezindeki rolünü vurgular biçimde, steatoz, inflamasyon ve fibrozisin histolojik kanıtlarında düzelme ile ilişkili bulunmuştur.<sup>251</sup>

Adiponektinin genetik varyantları NAFLD ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin reseptörleri, reseptör 1 ve 2 deki tek nükleotid polimorfizmi insanlarda KC de yağ birikimine katkıda bulunmaktadır.<sup>252</sup> Adiponektinin 45 T-G varyantı Çin toplumunda genel yağlanma ve abdominal obeziteye neden olurken, NAFLD için önemli bir belirteç olarak saptanmamıştır.<sup>253</sup>

Hepatik steatoz tanısı USG, BT ve MR ile koyulabilmektedir. USG, bunlar arasında en ucuz yöntemdir ve %89 duyarlılık ve %93 özgünlük bildirilmiştir.<sup>254</sup> BT ve MR'ın steatoz tanısı için duyarlılığı ve spesifikliğı daha yüksek olsa da USG kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır, ancak bu derecelendirmenin klinik anlamı henüz belirli değildir ve hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur.<sup>255</sup>



Şekil 9: Hepatosteatozun Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi.

Hangi radyolojik yöntem kullanılırsa kullanılsın KC yağlanması histopatolojik tipi ve ağırlığı hakkında güvenilir bir veri elde edilmesi mümkün değildir. Bunun anlamı mevcut radyolojik incelemeler ile steatoz / steatohepatit ayrımının yapılamayacağıdır.

Çeşitli çalışmalarda NAFLD, KV olaylar için ek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İnsülin direncinin yağlı KC gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı MS ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Çalışmalarda MS'lu hastalarda alkole bağlı olmayan KC yağlanması ile KAH ciddiyeti arasında pozitif bağlantı olduğu gösterilmiştir.<sup>256</sup> TNF- $\alpha$  ve PAI-1 seviyesinde yükseklik, azalmış adiponektin seviyeleri ve dislipidemi gibi faktörlerin katkısıyla NAFLD olan hastalarda hızlanmış ateroskleroz tespit edilmiştir.<sup>257</sup>

## 5 AMAÇ

1. Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan bireyler arasında serum total adiponektin ve leptin düzeylerinin karşılaştırılması.
2. Serum adiponektin ve leptin düzeylerinin, aterosklerotik KAH'ın belirlenmesinde ve öngörülmesinde, yaygın olarak kabul görmüş, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, CRP yüksekliği ve hiperhomosisteinemi gibi klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve olası öngörülme değerini araştırmak



3. Anjiyografik olarak farklı KAH gruplarında hesaplanan Gensini skoru ile serum total adiponektin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.
4. rs 266729 ADIPOQ gen varyantının koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ve serum adiponektin ve leptin seviyesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmak.
5. Serumda ölçülen adiponektin ve leptin düzeylerinin ve adiponektin gen polimorfizminin erken aterosklerozun iyi bir göstergesi olan KİMK ile ilişkisini araştırmak.
6. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve adiponektin gen polimorfizmi ile kontrastsız batın BT ile ölçtüğümüz total ve visseral yağ dokusu miktarı ve batın USG ile belirlediğimiz hepatosteatozun şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## 6 GEREÇ VE YÖNTEMLER

---

### **Hasta Seçimi:**

Çalışmaya 15/05/2011-30/09/2011 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine veya kardiyoloji polikliniğine başvuran 50 adet Akut koroner sendrom, 50 adet Kararlı Angina Pektoris tanısı koyulan hasta ve 50 adet anjiyografik olarak normal koroner arteri olan bireyler dahil edildi. Hastalardan detaylı anamnez alınarak, fizik muayenelerini takiben çalışma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya dâhil edildi.

### **Dahil Edilme Kriterleri:**

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran, göğüs ağrısı veya angina benzeri semptomlar, EKG de iskemik kalp hastalığı düşündüren bulgular ya da kardiyovasküler stres testinde (treadmil veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ) iskemik değişiklikler saptanması veya hastanemiz acil servisi veya kardiyoloji polikliniğinde Akut Koroner Sendrom tanısı koyulması nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 30-70 yaş arası erkek veya kadın hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kararsız angina pektoris, son 7 gün içinde geçirilmiş ST Elavasyonlu veya ST Elavasyonsuz Miyokard Enfarktüsü tanısı koyulan hastalar Akut Koroner Sendrom grubuna alınırken, anginanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı karakterde tipik angina pektoris tarifleyen ve anjiyografik olarak KAH saptanan hastalar stabil KAH grubuna dahil edildi.

### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:**

1. Malignite öyküsü olan hastalar
2. Aktif enfeksiyon hastalığı olan hastalar
3. İnflamatuvar hastalığı (Kollajen veya Bağ doku hastalığı gibi) olan hastalar
4. İlerlemiş Karaciğer Hastalığı olan hastalar
5. Üre, kreatinin yüksekliği ya da böbrek yetersizliği olan hastalar
6. Yakın zamanda geçirilmiş Serebrovasküler hastalığı olanlar
7. Tiozolidinedion tedavisi alan hastalar
8. Kortikosteroid tedavisi alan hastalar
9. Hipotiroidi ve hipertiroidisi olan hastalar
10. İleri Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalar
11. Evre 4 refraktör kalp yetersizliği olan hastalar

### **Veri Toplama Yöntemleri:**

Tüm hastalara aşağıdaki belirtilen yöntemlerin uygulanması planlandı.

1. Allel spesifik PCR ile adiponektin rs266729 gen polimorfizminin genotiplendirilmesi
2. Tüm hastalardan ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) metodu kullanılarak serum total adiponektin ve leptin düzeylerinin ölçülmesi
3. Kontrastsız batın BT incelemesi ile visseral ve subkutan yağ alanlarının ölçülmesi
4. Batın USG yapılarak hepatosteatoz açısından değerlendirme ve derecelendirilmesi
5. Karotis intima-media kalınlığının ölçülmesi planlandı.

## **7 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

---

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, alışkanlıkları, KVH risk faktörleri, mevcut tedavileri ve tüm sistemik fizik muayene bulguları ile BKİ, bel çevresi ve bel-kalça çevresi oranları kaydedildi. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası ve tokluğun 2. saatinde brakiyal venden venöz kan örnekleri alındı. KİMK ölçümü, General Electric Vivid-i ve Vivid-3 ultrasonografi cihazları ile 8 MHz lineer Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. Hastalara kontrastsız batın BT çekilerek abdominal yağ doku dağılımı ve abdominal yağ doku miktarları ölçüldü. Tüm hastaların hepatosteatoz açısından batın ultrasonografisi 3,5 megahertz konveks probe Vivid-3 marka cihaz ile yapıldı.

Çalışma yerel etik komite tarafından 17.06.2011/37 nolu karar ile onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

## **7.1 Biyokimyasal Değerlendirme**

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan 8-12 saat açlığı takiben brakial venden 10 cc kuru tüpe kan alınarak santrifüjlendi. Total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid, açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin, AST, ALT, GGT, açlık insülin düzeyi, C-peptid düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında “Roche Hitachi Cobas 6000” cihazı kullanılarak enzimatik yöntemlerle ölçüldü. Plazma örnekleri daha sonraki leptin ve adiponektin ölçümleri için derhal -80 santigrat derecede saklandı. Ayrıca hastadan tokluğun 2.saatinde 5 cc kan alınarak tokluk kan şekeri ve ve tokluk insülin düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalarda hemoglobin, hemotokrit ve Hb A1c düzeyi ölçüldü. Hastadan EDTA’lı tüpe 2 cc kan alınarak genotiplendirme için +4 santigrat derecede saklandı.

### **Serum Adiponektin ve Leptin Düzeylerinin Tespiti:**

Serum total Adiponektin (Acrp30) kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, ADIPONECTIN (Human) ELISA test kiti (Millipore Corporation, USA; # EZHADP 61K) , leptin serum kantitatif düzeyleri, ELISA yöntemiyle LEPTIN ( DiasSource ,# KAP2281, Belgium) test kiti kullanılarak ölçüldü.

## **7.2 rs266729 Genotiplendirmesi İçin Gerçekleştirilen Genetik Analizler**

### **7.2.1 Genomik DNA İzolasyonu:**

151 hasta bireyden DNA izolasyon kiti (Roche, High Pure PCR Template Preparation kit) kullanarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. 1,5 ml’lik bir santrifüj tüpüne aktarılan 200 µl periferik kan örneği üzerine 200 µl bağlanma tamponu ve 40 µl proteinaz K (20mg/ml) eklenip çalkalamalı karıştırıcıda 15 saniye karıştırılıp 72 °C’de 10 dakika bekletildi. 100 µl izopropanol eklenip çalkalandıktan sonra karışım, toplama tüpünün içine oturtulmuş olan filtreli tüpe aktarılıp oda sıcaklığında 8.000 dev./dak. hızda 1 dakika santrifüjlendi. Filtreden toplama tüpüne geçen sıvı atıldıktan sonra, filtreli tüpe 500 µl yıkama tamponu I eklenerek 8.000 dev./dak. hız da 1 dakika santrifüjlendi. Toplama tüpüne geçen sıvı atıldıktan sonra, filtreli tüpe 500 µl yıkama tamponu-II eklenip 8.000 dev./dak. hız da 1 dakika santrifüjlendi. Toplama tüpüne geçen sıvı atıldıktan sonra tüpler 13.000 dev./dak. hız da 2 dakika

santrifüjlendi. Filtreli tüp, 1.5 ml'lik boş bir santrifüj tüpünün içine oturtulduktan sonra önceden 70 °C'ye ısıtılmış 200 µl çözücü tampon eklenip (Tris EDTA) 10.000 dev./dak. hız da 1 dakika santrifüjlendi. Santrifüj tüpüne geçen ve genomik DNA içeren sıvı analiz zamanına kadar +4 °C'de saklandı.

### 7.2.2 Genomik DNA'nın Kalitatif Tayini:

0.5 g agaroz 50 ml 0.5X TBE (Tris-Borik Asit –EDTA) tamponunda ısıtarak çözdürüldü. Soğuduktan sonra üzerine 2,5 µl (10 mg/ml) etidyum bromür eklendi ve jel küvetine döküldü. Jel katılaştıktan sonra, tank 0.5X TBE çözeltisi ile dolduruldu. 3-4 µl DNA, 4 µl 6X'lık yükleme tamponu ile karıştırılarak jeldeki kuyucuklara aktarıldı. Örnekler, 20 dakika süre ile 45 mA ve 120V elektrik akımına maruz bırakıldı. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel morötesi ışık (UV) altında incelenerek genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

### 7.2.3 rs266729 için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):

Mutasyon analizi için, genin bu değişimini kapsayan bölgesi tasarlanan primer çifti kullanılarak PZR ile çoğaltıldı. Tüm PZR deneyleri, ince çeperli 0,2 ml hacimli polistiren tüpler içinde ABI 7500 PZR cihazı (Applied Biosystems) kullanılarak gerçekleştirildi. Mutasyon bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan PZR karışımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: PZR karışımı.

PZR Bileşenleri	µl/TÜP	Son
Steril ultra saf su	16.7	-
10X PZR tamponu	2.0	1X
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	1.0	0.25 mM
dNTP karışımı (25mM)	1.5	1.5 mM
Primer 1 (10 pmol/µl)	0.8	0.8 pmol
Primer 2 (10 pmol/µl)	0.8	0.8pmol
Taq DNA polimeraz (5U/ µl)	0.2	1U
DNA	2	-
<b>Toplam hacim</b>	<b>25</b>	

Forward C: AGAACCGGCT CAGATCCTGCC

Forward G: AGAACCGGCT CAGATCCTGCG

Reverse: AGATG GTATTCCAAT ATCACATTTT

Annealing= 55

Ortak bir reverse primer ve polimorfizm noktasını denkle kapsayan 2 adet forward primer kullanılarak allel spesifik PZR uygulandı. PZR sonrasında oluşan ürünler agaroz jel elektroforezi ile UV ışık altında incelenerek genotiplendirme sağlandı. Adiponektin geni rs266729 polimorfizmi varlığında ForG ve Rev primerleri ile uygulanan PZR sonucu 255 bp'lik ürün oluştu. Aynı hasta bireyi için ayrı bir tüpte yaygın allel olan C için de PZR uygulandığında ürün oluşumuna göre genotiplendirme sağlandı. Hem C hem de G tüpünde yapılan PZR sonucu ürün oluşmuşsa birey CG heterozigot, yalnızca C tüpünde ürün oluşmuşsa CC, yalnızca G tüpünde ürün oluşmuşsa GG olarak genotiplendirildi.

### 7.3 Ultrasonografik Ölçümler:

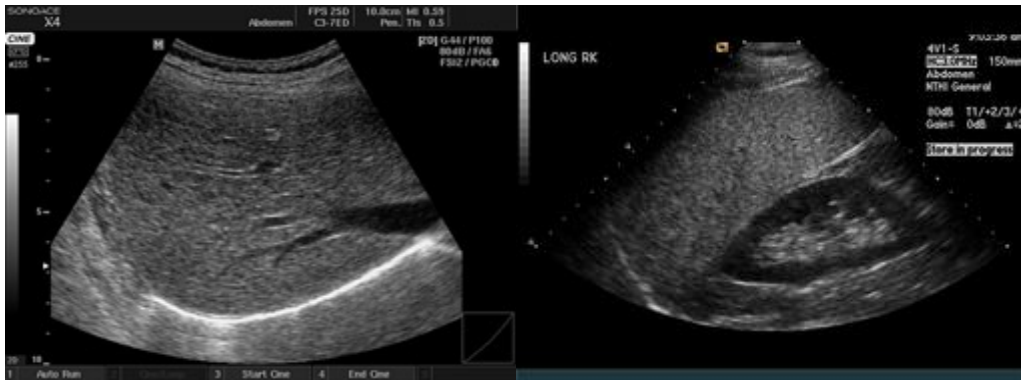
#### 7.3.1 Batın Ultrasonografisi:

Ultrasonografi Hastanemizde ki deneyimli bir radyolog tarafından hastaların tıbbi hikayeleri ve koroner anjiyografi sonuçlarına kör olarak yapıldı. Ultrasonografik kriter olarak böbrek parankimi ile kıyaslandığında KC'de hiperekojen görünüm olarak belirlendi. KC yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler aşağıda belirtilmiştir ( Tablo 7).<sup>258</sup>

**Tablo 7: Hepatostetozun Ultrasonografik Derecelendirilmesi**<sup>258</sup>

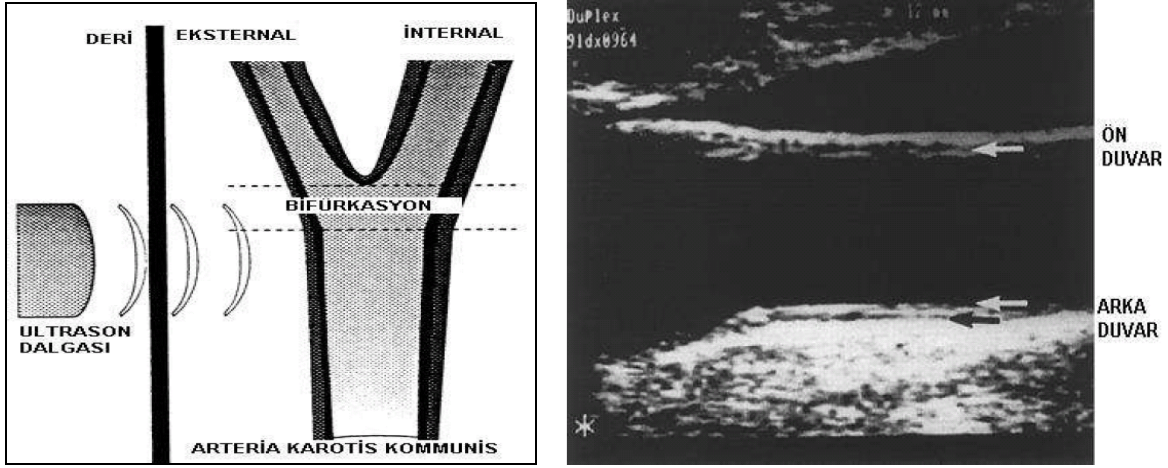
<b>Grade I</b>	Hafif diffüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafram ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.
<b>Grade II</b>	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damarların duvarlarında hafif silinme mevcuttur.
<b>Grade III</b>	Belirgin eko artışı, diyafram, intrahepatik damarlar ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

**Şekil 10: Normal ve Yağlı Karaciğerin Ultrasonografik Görüntüsü**



### 7.3.2 Karotis İntima- Media Kalınlığı ( KİMK):

Hasta, sırt üstü yatırılıp, başı yastık vasıtası ile hafif ektansiyona getirilerek ilk olarak ana karotis arterden KİMK ölçümü yapıldı. Sol ana karotis arter distal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı. Ardından sol ana karotis arterin bifurkasyon öncesindeki proksimal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Aynı ölçümler sağ ana karotis arter için de uygulandı. İstatistiksel analizde her bir karotis arter için ölçülen toplam 6 KİMK değerinin aritmetik ortalamasının kullanıldı.



#### Şekil 11: KİMK ölçümünün Şematik ve Ultrasonografik Görünümü

(Kanters Suzan DJM. ve ark. Stroke 1997; 28: 665-671 ve Michael L. Bots ve ark. Circulation 1997; 96: 1432-1437' den modifiye edilerek kullanılmışlardır.)

### 7.4 Bilgisayarlı Tomografi:

Çalışmamızda intraabdominal ve subkutan yağ dokusu lumbal 4-5 vertebralar hizasından kontrastsız ve tek kesit olarak çekilen bilgisayarlı batın tomografisi ile değerlendirildi. Cilt ile, kas yapılar ve omurlar arasındaki mesafe ölçülerek kesitsel abdominal konturlar BT yazılımı ile otomatik olarak -50 HU ve -250 HU pikseller arasındaki alan hesaplandı. Hesaplanan toplam yağ alanından karın içindeki visseral yağ alanı çıkarılarak cilt altı yağ dokusu alanı bulundu. BT incelemelerin tümü aynı uzman radyolog tarafından gerçekleştirildi.

## 7.5 Koroner Anjiyografi:

Tüm hastaların sağ veya sol femoral yaklaşımla, standart judkins yöntemi kullanılarak selektif koroner anjiyografisi yapıldı. Koroner lezyonlara yönelik tanımlama şu şekilde yapıldı:

1.Normal koroner arterler: Anjiyografik olarak aterosklerotik değişiklik veya her hangi bir cidar düzensizliği olmaması durumu

2.Koroner ateroskleroz: Koroner arterlerde anjiyografik olarak cidar düzensizliği olması veya anlamlı darlık yapmayan aterosklerotik lezyon varlığı (%50'nin altında darlık olması)

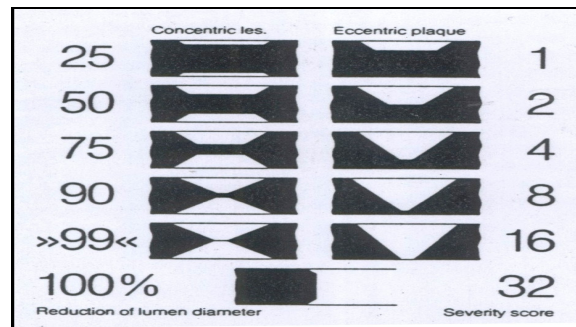
3 Koroner arter hastalığı: Her hangi bir damarda %50 ve üzerinde darlık olması olarak tanımlandı.

Koroner lezyon saptanan hastalarda lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye gensini skoru kullanıldı.

### 7.5.1 Koroner Anjiyografi Skorlamaları:

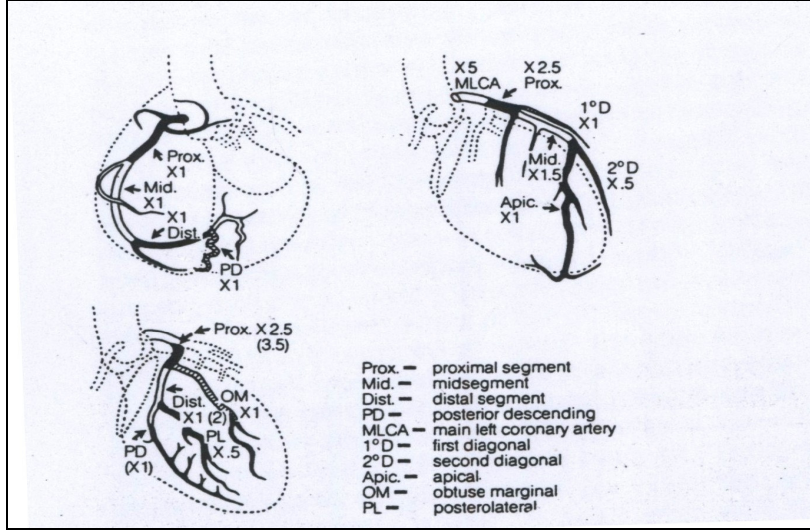
**1-Damar skorlaması:** Anlamlı darlığa sahip her bir damar (damar lümeninde >%70 daralma için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

**2-Stenoz skorlaması:** Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır.<sup>259</sup> Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 12). Gensini puanları sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokard sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edilir. Buna göre, sol ana koroner arter 5, proksimal sol inen arter (LAD) 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter (RCA), distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpılır (Şekil 13).



Şekil 12: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri(Gensini GG. Am J Cardiol 1983; Feb 51(3):606' dan alınmıştır.)





**Şekil 13: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri**  
(Gensini GG. Am J Cardiol 1983; Feb 51(3):606'dan alınmıştır.)

**3. Yaygınlık Skorlaması:** 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır.<sup>260</sup>

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında ilişki saptanmışken, yaygınlık skoru ile daha güçlü ilişki bulunmuştur. Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir ve yine lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri yaygınlık skoru ile ilişkili bulunmuş ancak tek başına stenoz skorlamasının kullanıldığı zaman ilişkili çıkmamaktadır. Bu bulgular, damar skorlaması ve stenoz skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise aterosklerotik süreçle direkt ilişkili olmasına bağlanmıştır.<sup>260</sup>



## 8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

---

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 12" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Oneway Anova testi ve Student's t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı |0 ile 0.25| arasında olanlar çok zayıf derecede, |0.25 ile 0.50| arasında olanlar zayıf derecede, |0.50 ile 0.69| arasında olanlar orta derecede, |0.70 ile 0.89| arasında olanlar yüksek derecede ve |0.90 ile 1,0| arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı. Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı

## 9 BULGULAR

### 9.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Akut Koroner Sendrom (AKS) (39 erkek, 11 kadın), Stabil KAH (33 erkek, 18 kadın) ve Normal Koroner Arter (NKA) (31 erkek, 19 kadın) gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Kısaca Stabil KAH grubunun yaş ortalaması (65,4 yıl), AKS grubunun (59,1 yıl) ve NKA (54,6 yıl) grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ( $p=0,01$ ). Her 3 grupta da erkek sayısı kadın sayısından belirgin olarak daha yüksekti. BKİ ve bel-kalça çevresi oranı, AKS, Stabil KAH ve NKA grupları arasında anlamlı fark oluşturmadı. ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, boy, ağırlık, obezite, bel çevresi, alkol kullanma oranları, sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ). AKS grubunda HT, DM, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için  $p<0,05$ ). Geçirilmiş CABG ve Mİ hikayesi, AKS grubunda, Stabil KAH grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken, geçirilmiş PKG hikayesi Stabil KAH grubunda AKS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (her bir grup için  $p<0,05$ ).

**Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

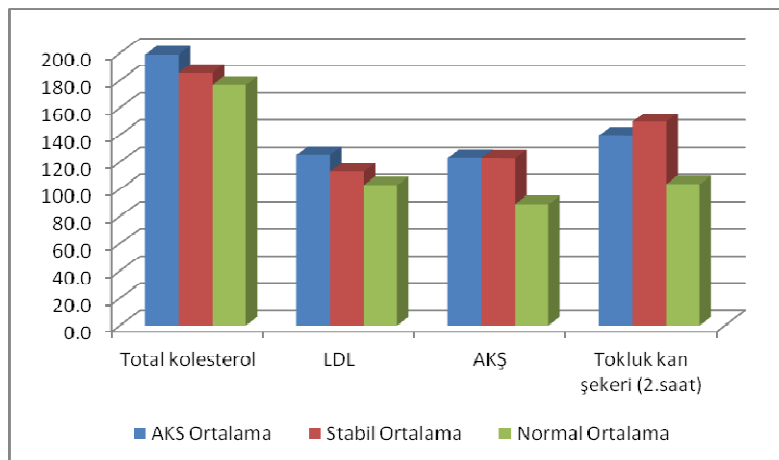
	AKS	Stabil KAH	NKA	p değerleri
Yaş	59.14	65.43	54.61	<b>0.00</b>
Erkek / Kadın (%)	80 / 20	67 / 33	63 / 37	0.16
Boy (cm)	171.14	175.76	172.22	0.14
Ağırlık (kg)	79.37	81.49	79.26	0.91
Bel çevresi (cm)	102.90	111.29	105.06	0.67
Bel-kalça çevresi	0.89	0.93	0.91	0.59
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	28.19	29.66	27.73	0.64
HT (%)	71.4	91.8	44.9	<b>0.00</b>
DM (%)	40.8	36.7	16.3	<b>0.03</b>
AH (%)	30.6	26.5	24.5	<b>0.04</b>
Sigara (%)	61.2	32.7	34.7	<b>0.00</b>
HL (%)	65.3	77.6	34.7	<b>0.00</b>
Obezite (%)	22.4	30.6	20.4	0.54
Alkol (%)	16.3	6.1	22.4	<b>0.06</b>
Geçirilmiş CABG (%)	16.0	9.6	0.0	<b>0.02</b>
Geçirilmiş PCI (%)	18.0	21.2	0.0	<b>0.00</b>
Geçirilmiş MI (%)	36.0	19.2	0.0	<b>0.07</b>
Sistolik KB	127.60	127.79	122.40	0.21
Diastolik KB	76.10	75.67	77.40	0.69

**Tablo 9: Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması**

	AKS		Stabil KAH		NKA		Tek taraflı ANOVA
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	P değeri
<b>Total kolesterol</b>	198.8	40.36	185.48	46.05	176.98	37.88	<b>0.03</b>
<b>LDL</b>	125.10	31.15	112.96	36.53	103.28	27.96	<b>0.00</b>
<b>VLDL</b>	30.76	25.32	25.11	18.11	29.10	22.48	0.42
<b>HDL</b>	41.16	13.86	45.21	13.78	46.44	15.01	0.15
<b>TG</b>	180.06	132.18	155.17	123.75	149.18	112.53	0.41
<b>AKŞ</b>	123.02	50.37	122.83	54.38	89.06	20.82	<b>0.00</b>
<b>Açlık insülin</b>	11.63	8.09	16.16	26.75	8.70	7.09	<b>0.08</b>
<b>C peptid</b>	3.29	1.54	2.76	1.20	2.55	1.61	<b>0.03</b>
<b>Tokluk kan şekeri (2.saat)</b>	139.60	50.87	149.54	63.16	103.86	32.36	<b>0.00</b>
<b>Tokluk Insulin</b>	35.24	26.70	29.46	28.59	34.08	28.56	0.54
<b>BUN</b>	19.22	8.27	17.60	6.45	13.56	4.04	<b>0.00</b>
<b>Kreatinin</b>	0.88	0.22	0.86	0.22	0.75	0.16	<b>0.00</b>
<b>AST</b>	45.66	56.05	23.50	10.24	23.08	11.20	<b>0.00</b>
<b>ALT</b>	27.74	15.73	23.69	18.99	25.72	22.64	0.57
<b>GGT</b>	34.47	25.73	27.76	41.30	24.10	20.41	0.24
<b>Htc</b>	41.63	5.21	39.51	4.26	42.25	5.17	<b>0.01</b>
<b>Hb</b>	13.72	1.58	13.18	1.52	13.94	1.62	<b>0.05</b>
<b>HbA1C</b>	6.10	1.38	6.05	1.49	5.23	0.41	<b>0.00</b>

3 grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında total kolesterol (T-kol), LDL kolesterol (LDL-kol), Açlık Kan Şekeri ( AKŞ), tokluğun 2.saatinde alınan kan şekeri (TKŞ), BUN, Kreatinin ve Hemogloblin A1c (HbA1 c) değerleri AKS ve Stabil KAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Biyokimyasal tetkiklerden VLDL-kol, HDL-kol, TG, açlık insülin, tokluk insülin, GGT değişkenleri incelendiğinde 3 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (her biri için  $p > 0.05$ , Şekil 14)

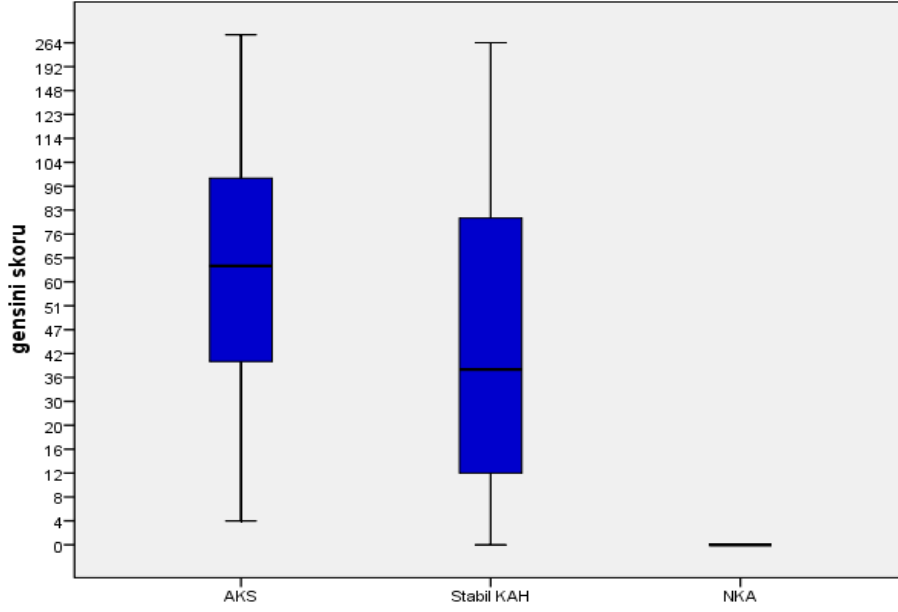
**Şekil 14: Gruplararası Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması**



Total kolesterol, LDL, AKŞ ve Tokluk kan şekerlerinin p-değerleri sırasıyla 3%, 0%, 0% 0% şeklinde bulunmuştur.

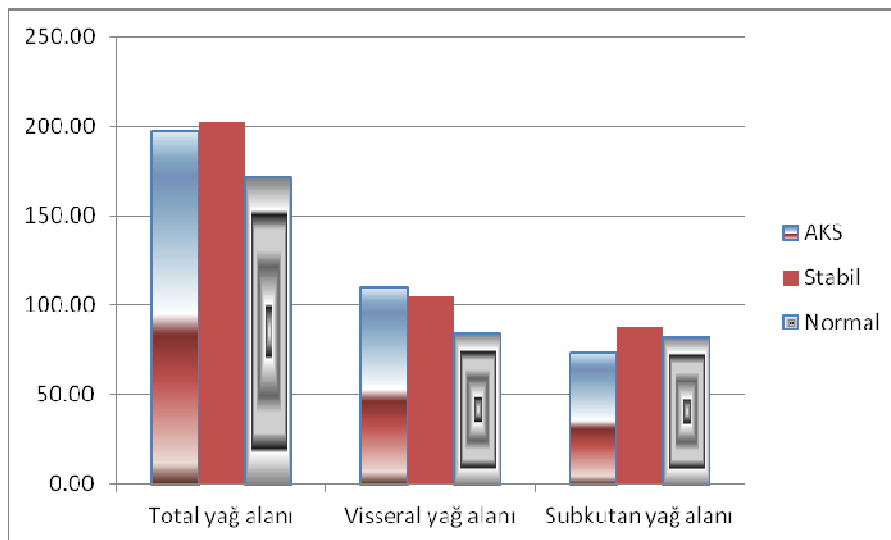
Gensini skoru, AKS grubunda (75,4), Stabil KAH (54,9) ve NKA grubuna grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. (p=0.00)

**Şekil 15: Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Normal Koroner Arter Saptanan Gruplar Arasında Ortalama Gensini Skorunun Karşılaştırılması**



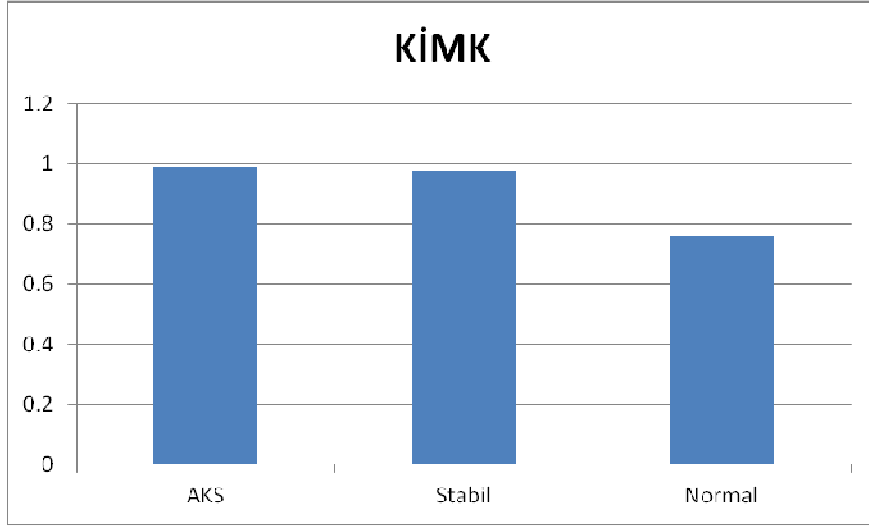
Karotis intima-media kalınlığı (KIMK), Total ve Visseral Yağ Alanı, hepatosteatozun derecesi, AKS ve SAP grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış bulundu. (her biri için  $p < 0.05$ ).

**Şekil 16: Gruplar Arasında Total, Visseral ve Subkutan Yağ Alanlarının Karşılaştırılması**



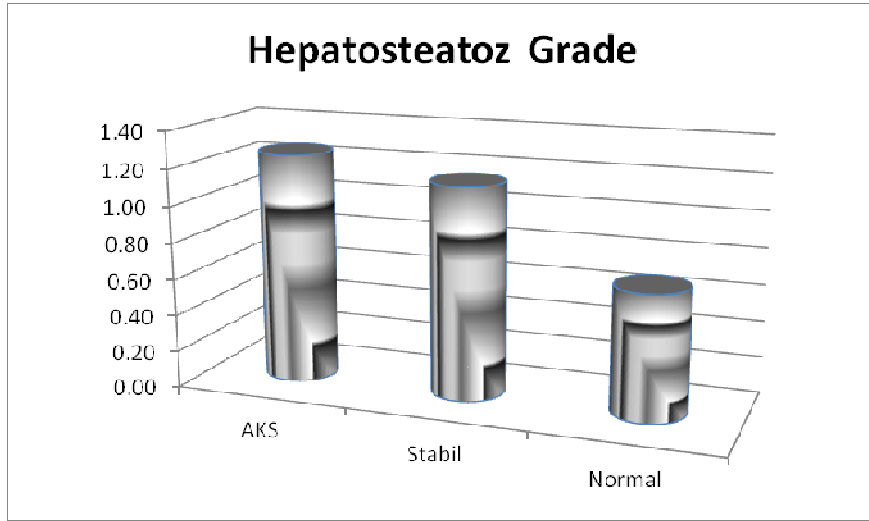
Tek taraflı ANOVA testi p-değerleri total, visseral ve subkutan yağ değerleri için sırasıyla 0.06, 0.01 ve 0.34 olarak bulunmuştur.

**Şekil 17:Gruplar Arasında KİMK' nın Karşılaştırılması**



Tek taraflı ANOVA metoduyla test edilmesi sonucu grupların ortalama KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.00$ ).

**Şekil 18:Gruplar Arasında Hepatostetozun Şiddetinin Karşılaştırılması**



Tek taraflı ANOVA metoduyla test edilmesi sonucu grupların ortalama Hepatostetoz Grade değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.01$ ).

Grupların almakta oldukları ilaç tedavileri Tablo 10'da karşılaştırılmıştır. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACE inh.), Beta bloker, Kalsiyum Kanal Blokeri, Nitrat, Statin ve Aspirin kullanımı AKS ve Stabil KAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için  $p < 0.05$ ). İnsülin ve Oral Antidiyabetik kullanımında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( Tablo 10 ).

Tablo 10: Gruplar Arasındaki İlaç Kullanımının Karşılaştırılması

	Aks		Stabil KAH		NKA		ANOVA testi
	Yüzde	St. Sap	Yüzde	St. Sapm	Yüzde	St. Sap.	P değerleri
<b>İnsülin</b>	10.00%	0.30	9.8%	0.30	0.0%	0.00	<b>0.07</b>
<b>Metformin</b>	28.00%	0.45	26.9%	0.45	12.0%	0.33	<b>0.10</b>
<b>Sülfonilüre</b>	12.00%	0.33	9.6%	0.30	2.0%	0.14	0.16
<b>Glinid</b>	0.00%	0.00	7.7%	0.27	6.0%	0.24	0.15
<b>ACE inh</b>	30.00%	0.46	38.5%	0.49	16.0%	0.37	<b>0.04</b>
<b>ARB*</b>	18.00%	0.39	28.8%	0.46	16.0%	0.37	0.23
<b>Kalsiyum Antagonisti</b>	22.00%	0.42	25.0%	0.44	8.0%	0.27	<b>0.06</b>
<b>Diüretik</b>	16.00%	0.37	13.5%	0.34	4.0%	0.20	0.14
<b>Beta Bloker</b>	36.00%	0.48	55.8%	0.50	16.0%	0.37	<b>0.00</b>
<b>Nitrat</b>	28.00%	0.45	25.0%	0.44	0.0%	0.00	<b>0.00</b>
<b>Statin</b>	42.00%	0.54	37.3%	0.49	6.1%	0.24	<b>0.00</b>
<b>Aspirin</b>	61.22%	0.49	61.5%	0.49	20.0%	0.40	<b>0.00</b>

(\*Anjiotensin Reseptör Blokeri)

## 9.2 Biyokimyasal Değerlendirmeler

Serum total adiponektin seviyeleri açısından her 3 grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ve sırasıyla AKS grubunda 10,2 µg/mL, Stabil KAH 11.39 µg/mL ve NKA grubunda 9.27 µg/mL tespit edildi. (P>0.05) Serum total adiponektin seviyesinin kadınlar da erkeklere göre daha yüksek olduğu saptandı.

Serum leptin seviyeleri AKS grubunda (8.30 ng/mL), Stabil KAH grubunda (8.02 ng/mL), Normal Koroner Arter grubunda (8.63 ng/mL) benzer tespit edildi, her 3 grupta serum leptin seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendrom grubu olgularını KAH grubu (n=101) ortak başlığı altında incelediğimizde KAH grubu ile Normal Koroner Arter Grubu arasında serum total adiponektin düzeyi ve serum leptin düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p> 0.05).

**Tablo 11: Adiponektin ve Leptin düzeylerinin 3 grup için ortalamaları**

		AKS	Stabil KAH	NKA	p değerleri
<b>Adiponektin (µg/mL)</b>	Normal	11.66	10.20	9.27	0.27
	BKİ Düzeltilmiş	6.23	6.99	5.52	0.33
	Yaş Düzeltilmiş	7.28	6.85	6.46	0.71
	DM Düzeltilmiş	10.32	10.25	10.54	0.05
<b>Leptin (ng/mL)</b>	Normal	8.30	8.54	8.63	0.98
	BKİ düzeltilmiş	4.7	4.86	4.87	0.98
	Yaş Düzeltilmiş	5.5	5.43	6.37	0.74
	DM Düzeltilmiş	8.44	8.47	8.57	0.05

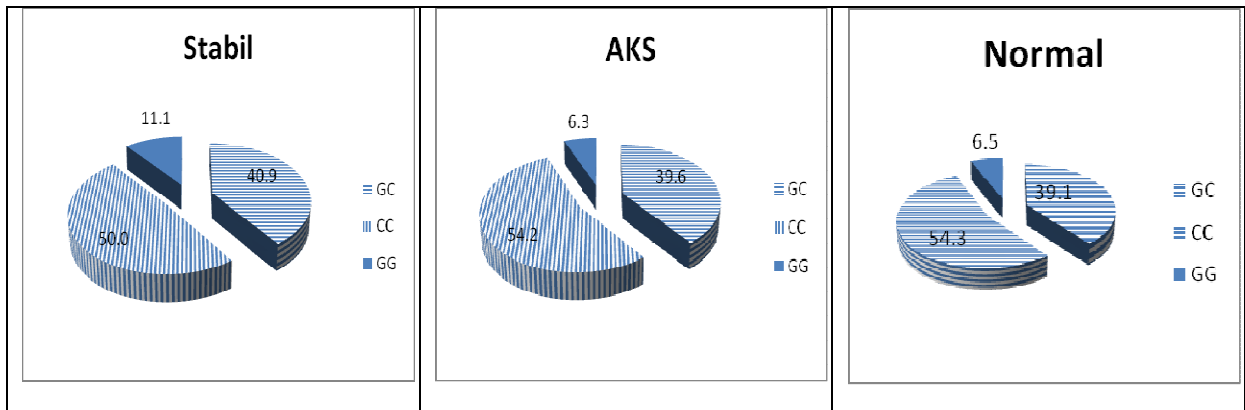
Tüm gruplarda BKİ, yaş ve DM açısından düzeltme yapıldıktan sonra, tekrar serum total adiponektin ve leptin seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında serum total adiponektin ve leptin seviyeleri yine benzer bulundu (her biri için  $p \geq 0.05$ ).

Serum total adiponektin ve leptin düzeyleri gruplar arasında cinsiyet ayrımı yapılarak karşılaştırıldığında da 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

### 9.3 Genetik Analiz

Akut Koroner Sendrom (CC,%54.2; GC,%39.6; GG,%6.3 ), Stabil KAH (CC,%50.0; GC, %40.9; GG, %11.1) ve Normal Koroner Arter grubunun (CC, %54.3; GC, %39.1; GG, %6.5) rs 266729 gen polimorfizmi açısından allel spesifik genotiplendirme sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir ( Şekil 19).

**Şekil 19: Hasta Grupları Arasında Gen Polimorfizmi Açısından Allel Spesifik Genotiplendirme Dağılımı**



Her 3 grupta da CC gen alleli istatiksels olarak anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur. Gruplar arasında allel gen sıklığı açısından istatiksels anlamlı fark saptanmamıştır (her biri için  $p>0.05$ ).

#### 9.4 Korelasyon Analizleri

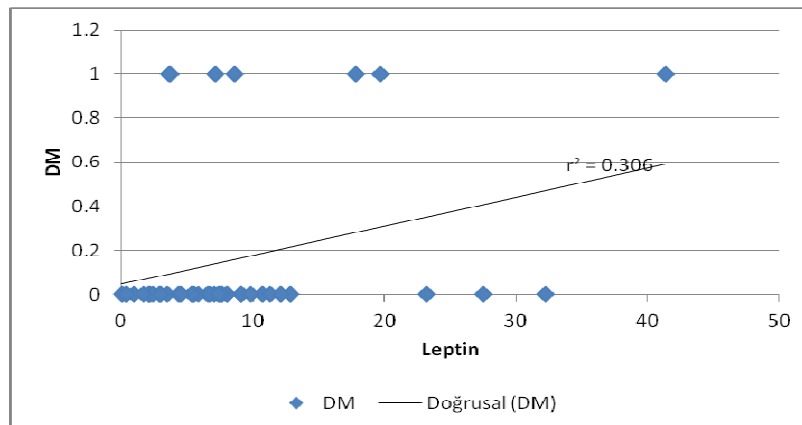
##### 9.4.1 Hasta Gruplarındaki Klinik ve Demografik Özelliklerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları

Her 3 çalışma grubunda da serum total adiponektin düzeyleri ile; erkek cinsiyet, ağırlık, bel çevresi, BKİ, diyabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi, alkol kullanımı ve obezite değişkenlerinin her biri arasında negatif korelasyon saptandı. Ancak sadece Normal koroner arter grubunda diyabet ile adiponektin arasındaki negatif korelasyon istatiksels anlamlı bulundu. (DM ile  $r=0.312$ ,  $p=0.039$ )

Her 3 çalışma grubun da yaş, hipertansiyon öyküsü, aile hikayesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile serum total adiponektin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak adiponektinin pozitif korelasyonu istatiksels olarak bu parametrelerden hiçbiri ile anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

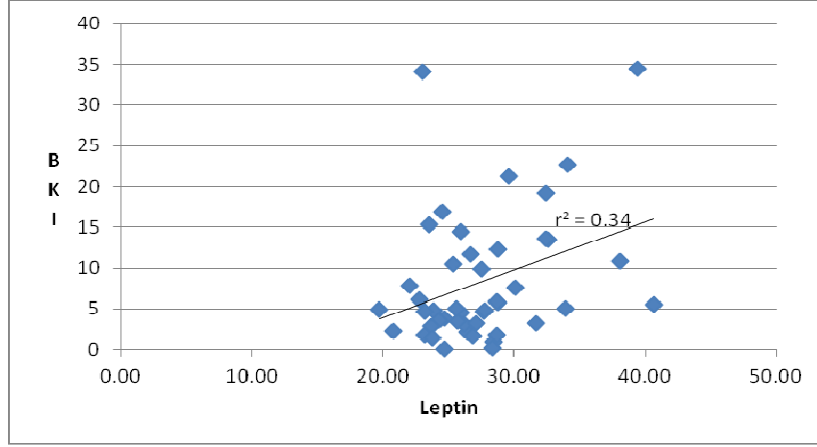
Her 3 çalışma grubunda da leptin ile ağırlık, bel çevresi, BKİ, HT, KVH aile öyküsü, hiperlipidemi, obezite, diyabet öyküsü, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak sadece Normal Koroner Arter grubunda diyabet ile serum leptin düzeyi arasında zayıf da olsa istatiksels anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.306$ ,  $p=0.043$ , Şekil 20). Ayrıca AKS grubunda leptin ile BKİ arasındaki pozitif korelasyon istatiksels olarak anlamlı bulundu ( $r^2=0.34$ ,  $p=0.026$ , Şekil 21 ).

Şekil 20: Normal Koroner Arter Grubunda Leptin ve DM İlişkisi





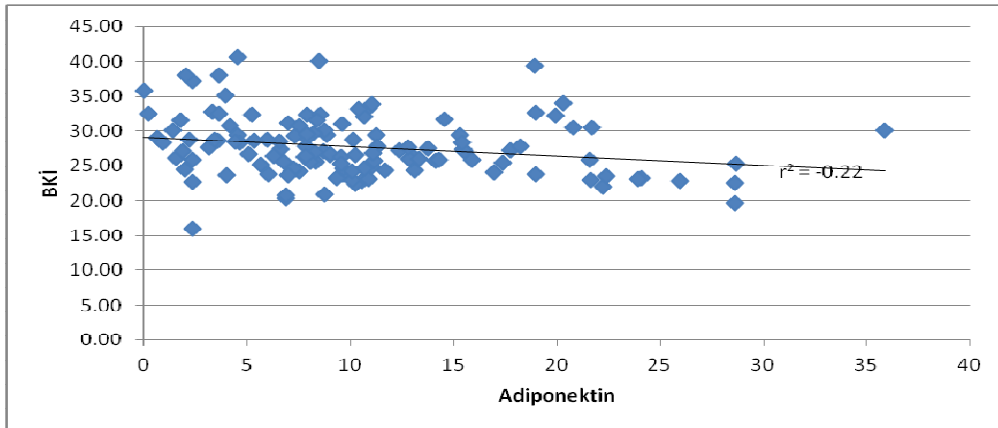
Şekil 21: BKİ ve Leptin İlişkisi



Tüm çalışma gruplarında, yaş, erkek cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ile serum leptin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. ( $p>0.05$ )

Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde yaş ile adiponektin arasında çok zayıf pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $r=0.21$   $p=0.02$ ). Leptin ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Adiponektin ile bel çevresi, bel/kalça çevresi oranı ve BKİ arasında negatif korelasyon saptandı, adiponektin ile bu parametreler arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Bel çevresi için  $r=-0.190$ ,  $p=0.03$ ; bel/kalça çevresi oranı için  $r=-0.23$ ,  $p=0.01$ ; BKİ için  $r=-0.219$ ,  $p=0.01$ )

Şekil 22: Adiponektin ve BKİ Arasındaki İlişki



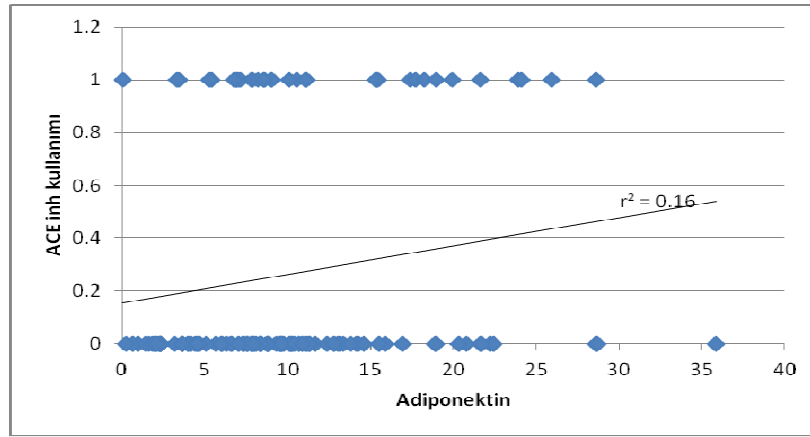
Korelasyon katsayısı ( $r^2=0.22$ ) istatistiksel düzeyde anlamlı ( $p=0.01$ ) anlamlı bulunmuştur.

Leptin ile ağırlık, bel/kalça çevresi oranı, BKİ, HT, DM ve obezite arasında pozitif korelasyon saptandı ve bu değişkenler ile leptin arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Ağırlık için  $r=0.190$ ,  $p=0.03$ ; bel çevresi için  $r=0.16$   $p=0.03$ ; bel/kalça

çevresi oranı için  $r=0.32$ ,  $p=0.03$ ; BKİ için  $r=0.303$ ,  $p=0.00$ ; HT için  $0.189$ ,  $p=0.03$ ; DM için  $r=0.284$ ,  $p=0.00$ , obezite için  $r=0.263$ ,  $p=0.00$  bulundu.)

Hastaların almakta oldukları tedaviler hasta gruplarına göre incelendiğinde; Normal Koroner Arter grubunda ACE inhibitörü kullanımı ile serum total adiponektin seviyesi arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $r=0.324$   $p=0.032$ ) AKS ve SAP gruplarında ise ACE inh. kullanımı ile adiponektin arasında pozitif korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her 3 grup toplu olarak değerlendirildiğinde ise serum total adiponektin seviyesi ile ACE inh kullanımı arasında istatistiksel anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0.168$   $p=0.06$ ) (Şekil 23). ACE inhibitörü kullanımı ile serum leptin seviyesi arasında Stabil KAH ve AKS grubunda negatif korelasyon saptandı, ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Şekil 23: ACE İn. ve Adiponektin İlişkisi



İnsülin tedavisi ile serum leptin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde Stabil KAH ve AKS grubunun her ikisinde de leptin ile pozitif korele olduğu ancak sadece AKS grubunda istatistiksel anlamlı olduğu görüldü ( $r=0.380$ ,  $p=0.011$ ). Her 3 grup toplu olarak değerlendirildiğinde insülin tedavisi kullanımı ile serum leptin düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $r=0.190$ ,  $p=0.03$ ) İnsülin tedavisi ile serum total adiponektin düzeyi arasında Stabil KAH grubu arasında negatif, AKS grubunda pozitif korelasyon saptandı ve her 2 grupta istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Metformin tedavisi ile serum adiponektin seviyesi anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Metformin kullanımı ile serum leptin seviyesi arasında NKA grubunda pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel anlamlı bulundu ( $r=0.365$   $p=0.015$ ). Stabil KAH ve AKS gruplarında da metformin tedavisi serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı. Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde ise metformin

kullanımı ile serum leptin arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel anlamlı bulundu. ( $r=0.237$ ,  $p=0.01$ )

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde her 3 grupta serum total adiponektin seviyesi ile beta bloker kullanımı arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptanırken, gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde serum total adiponektin seviyesi ile beta bloker kullanımı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyonun olduğu görüldü ( $r= 0.228$   $p=0.01$ ).

#### **9.4.2 Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları**

Serum total adiponektin seviyelerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu incelendiğinde;

- Her 3 grupta serum total kolesterol, VLDL- kolesterol ve Trigliserid düzeyleri ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış ancak sadece NKA grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sırasıyla  $r= 0.338$ ,  $p=0.025$ ;  $r=-0.411$ ,  $p=0.006$ ;  $r=-0.386$ ,  $p=0.01$ ).
- Her 3 grupta serum LDL-kol düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış ancak sadece AKS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $r= 0.291$ ,  $p=0.05$ ).
- Her 3 grupta serum HDL düzeyi ile serum total adiponektin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış, ancak sadece AKS grubunda istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $r=0.328$ ,  $p=0.03$ ).
- Her 3 grupta serum adiponektin seviyesi ile c-peptid ve tokluğun 2. saatinde ölçülen insülin değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak her 2 parametrede sadece Stabil KAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( C peptid için  $r=-0.366$ ,  $p=0.020$  ve tokluk insülin için  $r=0.321$ ,  $p=0.043$ )
- Serum total adiponektin düzeyi ile AKŞ, TKŞ, HbA1c, AST, ALT, GGT, hematokrit ve hemoglobin arasında her üç grupta da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her 3 grupta serum total adiponektin düzeyi ile BUN, Kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptanmıştır.

Serum Leptin seviyelerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu incelendiğinde;

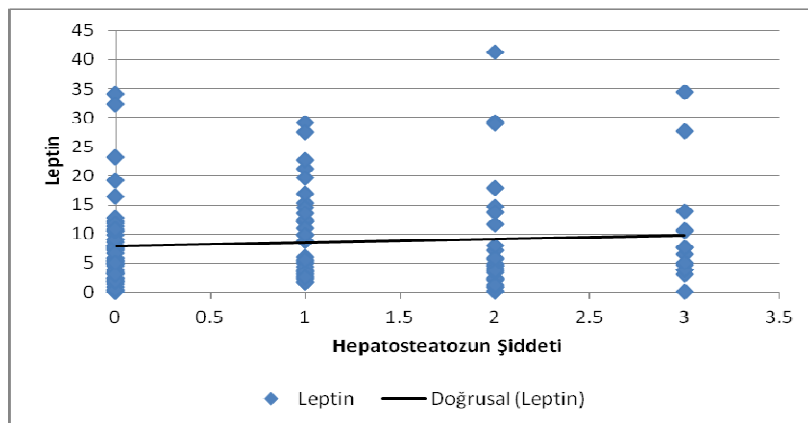
- Her 3 grupta da Serum leptin düzeyi ile serum total kolesterol, LDL kolesterol, TG, AKŞ, açlık insülin, c peptid, TKŞ, tokluk insülin ve HbA1 c arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak bu değişkenlerden sadece açlık insülin ( $r=0.407$ ,  $p=0.008$ ), c peptid ( $r=0.498$ ,  $p=0.001$ ) ve tokluk insülin ( $r=0.498$ ,  $p=0.01$ ) ile serum leptin seviyesi arasında ki korelasyon anlamlı bulundu.
- Her 3 grupta da BUN, Kreatinin, AST, ALT, GGT, Htc ve Hb rasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Serum adiponektin düzeyi ile total ve viseral yağ alanı arasında her 3 grupta da negatif korelasyon saptandı. Ancak sadece AKS grubunda anlamlı ilişkiye rastlandı (total yağ alanı için  $r=-0.283$ ,  $p=0.07$ , viseral yağ alanı için  $r=-0.430$ ,  $p=0.019$ ). Adiponektin düzeyinde BKİ ile düzeltme yapılmca korelasyonların yönü ve şiddeti daha da netleti. (total yağ alanı için  $r=-0.413$ ,  $p=0.01$ , visseral yağ alanı için  $r=-0.580$ ,  $p=0.00$ ).

Serum leptin düzeyi ile total ve viseral yağ alanı arasında her 3 grupta da pozitif korelasyon saptandı, ancak sadece AKS grubunda total ve viseral yağ alanı arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (total yağ alanı için  $r=0.420$ ,  $p=0.011$ ; viseral yağ alanı için  $r=0.430$ ,  $p=0.009$ ).

Gruplar ayrı ayrı ve toplu olarak değerlendirildiğinde hepatosteatozun şiddeti ile serum adiponektin seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, leptin seviyesi ile zayıf pozitif korelasyon saptandı. Spesifik olarak toplu değerlendirmede serum leptin ( $r=0.340$ ,  $p=0.04$ , Şekil 24) ile hepatosteatozun şiddeti arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Şekil 24: Leptin ve Hepatosteatoz Şiddeti Arasındaki İlişki



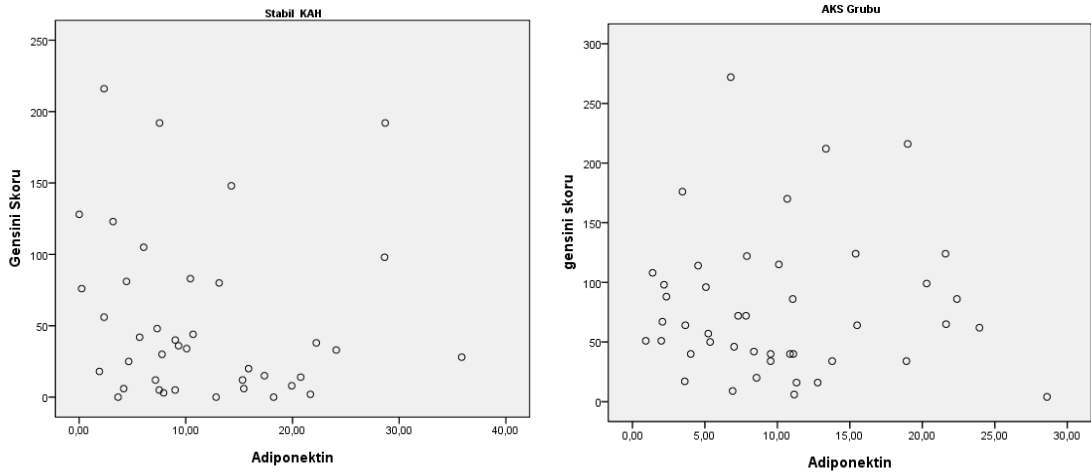
KİMK kalınlığı ile serum adiponektin ve leptin seviyeleri arasında ki ilişki incelendiğinde, adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon, leptin ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 12)

**Tablo 12: Adiponektin ve Leptinin KİMK ile Korelasyonları**

	<b>Adiponektin</b>	<b>Leptin</b>
<b>Pearson Korelasyon</b>	-0.225	0.155
<b>p değeri</b>	0.009	0.007

Gensini skoru ile serum total adiponektin ve leptin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 25).

**Şekil 25 Gensini skoru ile Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyesi Arasındaki İlişki**



#### **9.4.3 Gen Polimorfizminin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları**

Her 3 grupta da serum total adiponektin seviyesi ile rs 266729 GC genotipi ve GG genotipi arasında negatif korelasyon, rs 266729 CC genotipi ile pozitif korelasyon saptandı, ancak ancak bu parametrelerin adiponektin ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (her biri için  $p > 0.05$ )

**Tablo 13: Serum Adiponektin ve Leptin Seviyelerinin rs266729 Gen Polimorfizmleri İle Korelasyonları**

		Normal		Stabil		AKS	
		Adiponektin	Leptin	Adiponektin	Leptin	Adiponektin	Leptin
<b>GC</b>	r- kare	-.092	-.155	-.018	-.011	-.031	.014
	p-değeri	.567	.333	.922	.950	.845	.928
<b>CC</b>	r- kare	.121	.151	.055	.017	.072	.048
	p-değeri	.450	.347	.757	.924	.650	.763
<b>GG</b>	r- kare	-.096	.010	-.154	-.097	-.096	-.143
	p-değeri	.550	.949	.378	.572	.546	.366

Tablo 13’deki sonuçlar cinsiyet ayrımı da yapılarak değerlendirildi ve erkek ve kadın grubunda da rs266729 genotiplendirme sonuçları ile adiponektin ve leptin serum seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Rs 266729 gen polimorfizmi genotiplendirme sonuçları ile KİMK, hepatosteatoz’un şiddeti, total, visseral ve subkutan yağ alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 14:rs 266729 Genotiplendirme Sonuçları İle KİMK, Hepatosteatozun Şiddeti, Total ve Visseral Yağ Alanı Arasındaki İlişki**

	GC		CC		GG	
	r kare	p değeri	r kare	p değeri	r kare	p değeri
<b>Carotis intima media kalınlığı</b>	-.030	.732	.039	.654	-.019	.821
<b>Hepatosteatoz Grade</b>	-.077	.367	.049	.570	.073	.390
<b>Total yağ alanı</b>	-.102	.261	.113	.214	.020	.828
<b>Visseral yağ alanı</b>	.013	.884	-.011	.900	.054	.551

## 9.5 Regresyon Analizi

Çalışmanın regresyon analizleri iki kısma ayrıldı. Birinci kısımda leptin ve adiponektin gibi numerik değişkenleri etkileyen faktörler lineer regresyon metoduyla incelenirken, ikinci kısımda ise ikili değer alan KAH gibi değişkenler incelenmiştir. İkinci kısımda lineer regresyon yapmanın sakıncalarından dolayı lojistik regresyon yapılmıştır.

### 9.5.1 Lineer Regresyon Sonuçları

Bu bölümde lineer regresyon metoduyla sırasıyla Leptin ve Adiponektin seviyelerinin belirleyicilerinin bulunmasına çalışılmıştır. İlk olarak Leptin seviyesi incelenmiş olup yapılan doğrusal regresyon sonucu Tablo 15’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre leptin seviyesi BKİ, DM, ve tokluk İnsülin seviyeleriyle doğru ilişkili, erkek cinsiyet ve yaşla ise ters ilişki olup katsayılar %5 seviyesinde anlamlı çıkmıştır. Leptin seviyesinin gen alelleriyle istatistiksel anlamlı herhangi bir lineer ilişkisine rastlanmamıştır. Ayrıca regresyonun p-değeri 0.00 olarak saptanmıştır.

**Tablo 15: Leptin Değişkeninin Açıklanması**

<b>Bağımlı Değişken: LEPTİN</b>		
<b>Değişken</b>	<b>Katsayı</b>	<b>p-değeri</b>
Sabit	6.824	0.361
BKİ	0.348	0.047
Erkek Cinsiyet	-1.560	0.071
DM	5.355	0.008
Yaş	-0.177	0.050
Tokluk İnsülin	0.053	0.049
GG	-2.41	0.501
CC	0.21	0.882
R-kare	0.249	
F testi (p-değeri)	0.001	

Tablo 16 ise Adiponektin seviyesinin HDL ile doğru ilişkili, DM, BKİ ve HT ile ters ilişkili olduğunu gösteriyor olup, katsayıların %5 seviyesinde anlamlı olduklarını göstermektedir. Adiponektin seviyesinin gen alelleriyle istatistiksel anlamlı herhangi bir lineer ilişkisine rastlanmamıştır. Ayrıca regresyonun p-değeri 0.00 olarak saptanmıştır.

**Tablo 16: Adiponektin Değişkeninin Açıklanması**

<b>Bağımlı Değişken ADİPONEKTİN</b>		
Sabit	13.056	0.001
BKİ	-0.400	0.001
DM	-2.38	0.072
HDL	0.10	0.021
GG	-0.31	0.91
CC	1.34	0.271
HT	-2.52	0.048
R-kare	0.20	
F testi (p değeri)	0.000	

## 9.5.2 Lojistik Regresyon Analizi

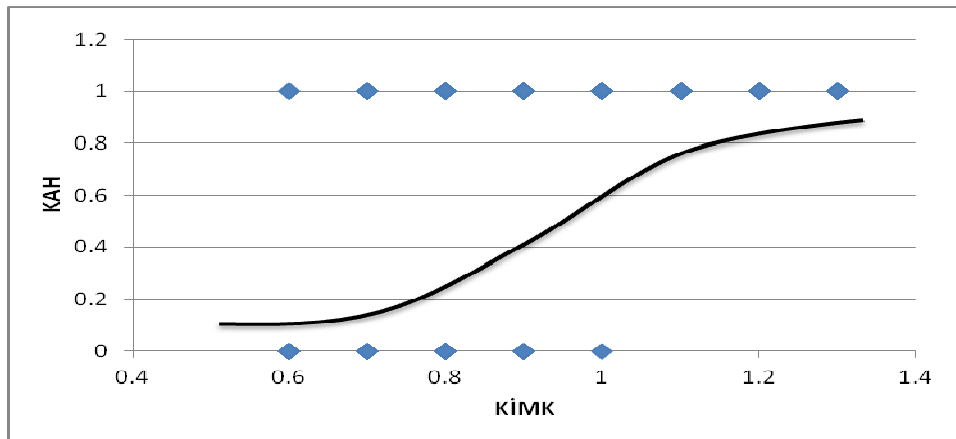
KAH değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan lojistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin KİMK olduğu saptandı [ $\beta=6.56$ ,  $p=0.00$ , %95 CI(8.73-4.39)]. KİMK değişkeni tek başına %32 açıklayıcılık (McFadden R-kare) seviyesine sahip bulunmuştur. Sigara kullanımı, viseral yağ alanı, BUN, DM, adiponektin, leptin ve gen alelleri değişkenleri eklenince açıklayıcılık ancak %42'ye kadar artırılabilmiş, ancak sigara kullanımı, KİMK, BUN dışındaki değişkenlerinin ya anlamsız ya da yanlış işarete sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan lojistik regresyon sonucu Tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 17: Lojistik Regresyon Bulguları**

Bağımlı Değişken: KAH		
Değişken	Katsayı	p değeri
Sabit	-14.262	0.0000
KİMK	10.184	0.0000
HDL	0.026	0.3044
Sigara	1.439	0.0247
Viseral Yağ Alanı	0.014	0.1079
DM	0.088	0.9123
BUN	0.154	0.0328
Adiponektin	0.061	0.223
Leptin	-0.031	0.40
GG	1.07	0.46
CC	0.935	0.14
McFadden R-kare	0.415971	
F testi (p değeri)	0.000	

KİMK, KAH ilişkisi Şekil 26'da gösterilmektedir.

**Şekil 26: KİMK, KAH İlişkisi**





## 10 TARTIŞMA

---

Ülkemizde ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm birinci sırada gelmektedir. TEKHARF çalışmasının 1990-2008 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre, 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde 1000 kişi-yılında 7.64, kadınlarda 3.84 düzeyindedir ve Avrupa'da en yüksek olan ülkelerden biridir.<sup>261</sup> Koroner kalp hastalığının ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gerek sıklığında gerekse ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi için öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Bilindiği gibi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi modifiye edilebilen, ana kardiyovasküler risk faktörleridir. Ancak koroner olayların tümü çok sayıda geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Özellikle miyokard enfarktüsleri ve inmelerin neredeyse yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu da yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılmasını sağlamış ve koroner kalsiyum skoru, karotis intima-media kalınlığı (KİMK), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektin, leptin, resistin, angiotensin gibi hormonların da KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir.<sup>3</sup> Ancak hala koroner arter hastalığının başlangıç şekli ve ortaya çıkarıcı faktörler tam anlamıyla ortaya çıkarılamamıştır.

Adiponektin ve leptin yağ dokusundan salgılanan iki peptid hormondur.<sup>117, 215</sup> Bu 2 hormonun keşfedilmesinden itibaren insan metabolizmasında görevleri ve katıldıkları fizyopatolojik süreçler hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Her 2 hormonun metabolik sendrom patogenezinde rol oynadığı bugün kesin olarak bilinmektedir.<sup>262</sup> Buradan kurulan bağlantı ile adiponektin ve leptinin kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli roller üstlenebileceği ve her 2 molekülün de bu süreçte üstlendiği rollere bağlı olarak bir tedavi hedefi haline getirilebileceği düşünülmüştür.<sup>168</sup>

Adiponektin beyaz adipoz dokuda sentezlenir ve serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur.<sup>122</sup> Diğer adipokinlere zıt olarak dolaşımdaki düzeyi, vücut yağ miktarı ve insülin rezistansı ile negatif korelasyon gösterir.<sup>140</sup> Çok sayıdaki prospektif çalışma ile düşük adiponektin düzeylerinin insülin rezistansı ve artmış metabolik sendrom ve tip2 DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle adiponektin seviyesini artıracak girişimler insülin rezistansı ve glukoz toleransını iyileştirmek ve olasılıkla kardiyovasküler hastalıklardan korumak için bir tedavi hedefi olarak önerilmiştir.<sup>163</sup> Yüksek adiponektin düzeylerinin diyabet riskini azaltması ile ilgili yoğun kanıtlar mevcut iken adiponektinin KVH riskini azaltıp

azaltmadığı hala tartışma konusudur. 2004 yılında yayınlanan “the Health Professionals Follow Up Study” (HPFUS) çalışması, adiponektin ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olup diyabette artmış KV riskin major nedeni olarak düşük adiponektin seviyeleri önerilmiştir.<sup>164</sup> Ancak daha yakın tarihte yayınlanmış, daha güçlü çalışmalar adiponektini bağımsız bir kardiyovasküler faktörü olarak tanımlamakta yetersiz kalmıştır. British Women’s Heart and Health çalışması, 4286 orta ve ileri yaşta kadının 6 yıl süreyle takip edildiği bir prospektif kohort çalışmasıdır.<sup>263</sup> Bu çalışmada adiponektin seviyeleri ile KVH riski arasında ilişki saptanmamıştır. Yine Amerikan yerlileri üzerinde yapılan prospektif bir çalışma olan Strong Heart çalışmasında, adiponektin ile yeni gelişen koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>264</sup> Ayrıca yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek adiponektin seviyeleri artmış koroner olay riski ile ilişkili bulunmuştur<sup>169</sup>. British Regional Heart çalışmasında 1820 orta yaşlı erkek 4 yıl süreyle takip edilmiş ve adiponektin ile KAH riski arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Toplamda 1318 hastanın olduğu yayınlamış 7 prospektif çalışmanın metaanalizinde de adiponektin ile ölümcül olmayan MI ve kardiyak ölümden oluşan son noktada ihmal edilebilir bir ilişki saptanmıştır.<sup>164</sup>

Tüm bunlara zıt olarak AKS ve akut MI gibi akut kardiyak olaylarda adiponektin seviyesini inceleyen çalışmalarda, stabil koroner arter hastalarına göre daha düşük serum adiponektin düzeyleri saptanmıştır ve düşük adiponektin seviyelerinin koroner plak kararsızlığına katkıda bulunarak AKS patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüştür.<sup>174</sup> Yine başka bir çalışmada kararsız anjinalı hastalarda, stabil angina ve kontrol grubuna göre daha düşük adiponektin seviyeleri saptanmıştır.<sup>173</sup> Pilz ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada 608 kararlı anjinalı ve 378 kararsız anjinalı hasta grupları arasında adiponektin seviyeleri benzer, ancak kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.<sup>172</sup> Bu çalışma da düşük adiponektin seviyeleri semptomatik KAH riski ile ilişkili bulunduğu, ancak adiponektin seviyesi ile hastalığın progresyonu arasında ilişki kurulamadığı bildirilmiştir. Heart and Soul çalışmasında ise stabil koroner arter hastalarında yüksek adiponektin düzeyleri ile egzersizle indüklenen iskemi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>265</sup>

Bizim çalışmamızda ise Akut Koroner Sendrom, Stabil KAH ve anjiyografik normal koroner arterler saptanan hasta ve kontrol gruplarında serum adiponektin seviyesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yakın tarihte yayınlanan ve adiponektin ve kardiyovasküler risk arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunda çalışmamızı destekler biçimde dolaşımda ki adiponektin seviyeleri ile KVH riski arasında zayıf, istatistiksel anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır.

Sattar ve ark.ları KVH riski ile adiponektin seviyesi arasında ki ilişkinin tip 2 DM ile adiponektin arasındaki ilişkiye kıyasla oldukça zayıf olduğunu öne sürmüşler ve diyabette artmış olan kardiyovasküler riski düşük adiponektin seviyeleri ile açıklamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.<sup>164</sup> Adiponektin ile KAH arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu ilişki oldukça kompleks olup, cinsiyet, ırk ve önceden var olan vasküler hastalık gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenmektedir. Ayrıca adiponektin serumda düşük-orta ve yüksek molekül ağırlıklı formlarda bulunabilen polimorfik bir moleküldür.<sup>166</sup> Yüksek molekül ağırlıklı form metabolik süreçlerde görev alan aktif formdur ve laboratuvar ölçümleri için yeni tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Leptin beyaz adipoz dokudan salgılan bir peptid hormondur.<sup>215</sup> Esas fonksiyonu vücudun enerji dengesini düzenlemek olsa da üreme, hematopoez, glukoz ve yağ metabolizması gibi pek çok metabolik süreçte rol oynamaktadır.<sup>216</sup> Leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri konusunda, literatür de, çok sayıda çelişkili bilgi mevcuttur.<sup>266</sup> Hayvan deneyleri ve in vitro modellerde leptin endotelial hücreler de oksidatif stresi artırarak ateroskleroza uyarmaktadır. Buna zıt olarak leptin aynı zamanda NO üretimini artırarak antiaterojenik etkiler göstermektedir.<sup>234</sup> İnsanlarda yapılan leptin ve KAH ile ilişkili çalışmalar da yine çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Leptin “West of Scotland Coronary Prevention Study” (WOSCOPS) çalışmasında ilk kez koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>223</sup> Yüksek plazma leptin seviyesi erkeklerde ve özellikle hipertansif kadınlarda MI için bağımsız öngördürücü olarak saptanmıştır. Minimal anjiyografik stenozda akut koroner sendroma kadar değişen heterojenlikte bir hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada yüksek leptin seviyeleri artmış kardiyak ölüm, MI, inme veya revaskülarizasyonla ilişkili bulunmuştur.<sup>229</sup> Daha yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ise leptin ile kardiyovasküler olay riski arasında ilişki bulunamamıştır.<sup>224, 225, 226, 227</sup> Bunların yanısıra stabil koroner arter hastalığına sahip 981 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ise düşük leptin seviyesinin stabil KAH’lı hastalarda obeziteden ve diğer klasik kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>230</sup> Bir başka çalışmada ise leptinin miyokardiyal hasarlanmayla ilişkili kardiyak disfonksiyon ve kalp yetersizliğine karşı koruyucu ve yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>231</sup> Kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada da leptinin, MI sonrası morbidite ve mortalitede azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>235</sup> Tüm bunlar leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sattar ve ark.ları yaptığı çalışmada KAH riski ile leptin arasında orta dereceli ve istatistiksel anlamlı olmayan, BKİ açısından düzeltme yapıldığında anlamlılığını yitiren bir ilişki tespit etmişlerdir.<sup>228</sup> Bizim çalışmamızda AKS, Stabil KAH ve normal koroner arter grubu arasında leptin açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. BKİ düzeltildikten sonra tekrarlanan karşılaştırmada leptin düzeyleri yine 3 grup arasında benzer bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda leptin ve KVH riski arasındaki ilişki fazla tahmin edilmiş olabilir, eldeki veriler Leptin ile KVH arasında saptanan ılımlı ilişkinin BKİ ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir.

Obezite gerek erkekte, gerekse kadın da KAH için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>62</sup> Obezite ve santral obezite genel mortalitede de artışa neden olmaktadır.<sup>63</sup> Yapılan çalışmalar yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>65</sup> Abdominal obezite batin bölgesinde yağ toplanmasıdır. Çeşitli çalışmalarda abdominal obezitenin metabolik süreçler üzerinde ki zararlı etkilerini intraabdominal yağ depoları aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir.<sup>95</sup> Viseral abdominal yağ dokusu, KVH ve DM, insülin direnci, HT ve dislipidemi gibi KVH risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Framingham Heart çalışmasında viseral yağ dokusu BT ile değerlendirilmiş ve Metabolik sendrom yanında çeşitli metabolik risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur. BT, abdominal yağ dokusunu değerlendirmede en doğru ve tekrarlanabilir teknik olarak kabul edilmektedir.<sup>108</sup> Çalışmamız da batin BT ile ölçülen Total ve Viseral Yağ Alanı, AKS ve Stabil KAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış bulunmuştur (her biri için  $p < 0.05$ ). Ayrıca çalışmamız da hasta gruplarında, normal koroner arter grubuna göre HT, obezite, DM ve hiperlipidemi gibi major kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları artmış viseral yağ dokusunun KVH risk faktörleri ve artmış KVH riski ile ilişkili olduğu bilgisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirmek için gensini skoru kullanılmıştır. Gensini skoru, AKS grubunda (75,4), Stabil KAH (54,9) ve NKA grubuna grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.00$ ) Dursunoğlu ve ark.ları adiponektin düzeyi ile gensini skoru arasında ters ilişki saptamışlardır.<sup>267</sup> Bizim çalışmamızda ise serum adiponektin düzeyi ile gensini skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Qing Shan ve ark.ları yaptıkları çalışmada leptin ile gensini skoru ile hesaplanan koroner arter hastalığının şiddeti arasında belirgin ilişki saptamışlardır.<sup>268</sup> Bizim çalışmamızda ise gensini skoru ile serum leptin düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Adiponektinin yaş ve cinsiyetle olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda, yaşlılarda ve kadınlar da yüksek serum adiponektin düzeyleri bildirilmiştir.<sup>119, 120, 121</sup> Çalışmamızda ise her 3 grupta da adiponektin ile yaş arasında pozitif, adiponektin ile erkek cinsiyet arasında negatif korelasyon saptandı, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde ise adiponektin ile yaş arasında zayıf olsa istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu.

Dolaşımda ki leptin seviyesi kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yaşlanma ile birlikte vücut yağ kitlesinde ki azalma ve cinsiyet hormonlarında ki değişimlerin serum leptin seviyesini etkilediği düşünülmektedir. Yaşlanma ile serum leptin seviyesinin de artış<sup>269</sup> ve azalma<sup>270, 271</sup> olduğunu savunan çalışmalar yanında leptin ile yaş arasında bağlantı bulmayan<sup>272</sup> çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise her 3 grupta da leptin ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada, daha önce bildirilenlere benzer olarak, her 3 grupta da serum adiponektin seviyesi ile, ağırlık, bel çevresi, BKİ, DM, HL öyküsü, sigara kullanımı ve obezite arasında negatif korelasyon saptandı. Ancak sadece NKA grubunda ki adiponektin ve diyabet ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde ise literatürle uyumlu olarak adiponektin ile bel çevresi, bel-kalça çevresi oranı ve BKİ arasındaki ters ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Leptinin yağ metabolizması, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom ile olan ilişkisi bilinmektedir.<sup>273, 274</sup> Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda leptin ile bel çevresi, BKİ, obezite, DM, sistolik kan basıncı arasında pozitif ilişki bulunmuştur.<sup>275</sup> Çalışmamızın bu kısmında, mevcut bilgilerle tutarlı olarak, leptin ile bel çevresi, ağırlık, BKİ, HT ve DM hikayesi, obezite ve kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak sadece DM ile leptin arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

Yapılan çok sayıda yayında BKİ, bel-kalça çevresi oranı, visseral yağ alanı ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon, serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>136, 137, 274, 278</sup> Çalışmamızın sonuçları mevcut bu bilgiler ile tutarlı bulundu. Her 3 grupta da total ve visseral yağ alanı ile serum total adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon, serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak sadece AKS grubunda bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (total yağ alanı için  $r=-0.283$ ,  $p=0.07$ , visseral yağ alanı için  $r=-0.430$ ,  $p=0.019$ ). Adiponektin ve leptin düzeyinde

BKİ ile düzeltme yapılırken korelasyonların yönü ve şiddeti daha da netleşti. (total yağ alanı için  $r=-0.413$ ,  $p=0.01$ , visseral yağ alanı için  $r=-0.580$ ,  $p=0.00$ ).

Hipertansiyon ile adiponektin arasında ki ilişkiyi araştıran çok sayıda çelişkili çalışma mevcuttur. Furahashi ve ark.ları sadece insülin rezistansı olan hipertansifler de düşük adiponektin seviyeleri saptarken,<sup>181</sup> Iwashima ve ark.ları ise genç, normal kilolu ve İR olmayan bireylerde de düşük adiponektin seviyeleri tespit etmişlerdir.<sup>182</sup> Çalışmamız da her 3 grupta da adiponektin ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sigara kullanımı ile adiponektin seviyeleri arasında negatif,<sup>212</sup> orta dereceli alkol kullanımı ile pozitif ilişki<sup>213</sup> olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle tutarlı olarak adiponektin ile sigara arasında negatif, orta dereceli alkol kullanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Leptin ile orta dereceli alkol alımı ve sigara kullanımı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>276</sup> Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, 3 grupta da sigara ve orta dereceli alkol kullanımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Adiponektin düzeyleri, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glikozu, oral glukoz tolerans testinin 2.saatinde ki glukoz seviyesi, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, hs CRP, apoB/apoA-1, apo B ve HOMA ile negatif, BUN, kreatinin, HDL- kolesterol, apo A-1 seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir.<sup>136</sup> Adiponektin PPAR-alfa transkripsiyonunu aktive ederek TG'de azalma, HDL-kol de artışa neden olmaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde her 3 grupta da serum total kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL kol, c-peptid, tokluğun 2.saatinde ölçülen kan şekeri ve Trigliserid düzeyleri ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış, BUN, kreatinin, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum total adiponektin düzeyi ile AKŞ, TKŞ, HbA1c, AST, ALT, GGT, hemotokrit ve hemoglobin arasında her üç grupta da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyi ile HOMA-IR, proinsülin, c-peptid, total ve LDL kolesterol, trigliserid, CRP arasında pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişkili bulunmuştur.<sup>277, 274, 278, 279</sup> Leptin böbrekler yoluyla kandan temizlenmektedir. Kronik renal yetersizlik hastalarındaki iştahsızlığın nedeni olarak leptin düzeyinde ki yükselme önerilmiştir. Bizim çalışmamızda leptin ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak her 3 grupta da serum leptin düzeyi ile serum total

kolesterol, LDL kolesterol, TG, AKŞ, açlık insülin, c-peptid, TKŞ, tokluk insülin ve HbA1c arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak bu değişkenlerden sadece açlık insülin ( $r=0.407$ ,  $p=0.008$ ), c peptid ( $r=0.498$ ,  $p=0.001$ ) ve tokluk insülin ( $r=0.498$ ,  $p=0.01$ ) ile serum leptin seviyesi arasında ki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çeşitli çalışmalarda karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir bağıntı bulunmuş ve KİMK'nın anjiyografik KAH tanısını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanılabileceği saptanmıştır.<sup>280, 281</sup> Bizim çalışmamızda ise karotis intima-media kalınlığının koroner arter hastalığı için pozitif prediktif özelliğini destekler biçimde AKS ve SAP grubunda, NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış olduğu görülmüştür. Serum adiponektin düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanırken,<sup>282, 283</sup> bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır.<sup>284, 285</sup> 2 çalışmada ise sadece erkeklerde adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanmıştır.<sup>286, 287</sup> Çalışmamızda Shargogorodsky ve ark.larının çalışması ile benzer olarak, KİMK ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kiriş ve ark.ları artmış serum leptin düzeyleri ve MS varlığının karotis arterlerde erken ateroskleroz belirteci olan artmış KİMK ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir.<sup>288</sup> Çalışmamızda ise KİMK ile serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda NAFLD, KV olaylar için ek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda MS'lu hastalarda alkole bağlı olmayan KC yağlanması ile KAH ciddiyeti arasında pozitif bağıntı olduğu gösterilmiştir.<sup>256</sup> Çalışmamızda hepatosteatozun derecesi, AKS ve SAP grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış bulundu. Yapılan çalışmalarda serum leptin seviyeleri hepatik steatozun şiddeti ile korele olarak artmış bulunmuştur. Leptin ve steatoz arasında ki ilişkide leptinin hepatik insülin direncinde patolojik rol oynadığı ve /veya periferik leptin direnci nedeniyle yağlanmayı engelleyici etkisini kaybettiği önerilmiştir.<sup>289</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda düşük adiponektin seviyeleri İR ve BKİ den bağımsız olarak NASH ile bağlantılı bulunmuştur.<sup>250</sup> Adiponektinin, leptinin biyoaktivitesini antagonize ettiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise hepatosteatozun şiddeti ile serum total adiponektin seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, leptin seviyesi ile zayıf pozitif korelasyon saptandı. Spesifik olarak toplu değerlendirmede serum total leptin ( $r=0.340$ ,  $p=0.04$ ) ile hepatosteatozun şiddeti arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Adiponektini kodlayan gen, ADIPOQ, 3p27 kromozomunda lokalize olmuştur ve bu bölge ilginç biçimde metabolik sendrom<sup>192</sup> ve tip 2 DM<sup>193</sup> ile ilişkilidir. Adiponektin genetik varyantları adiponektin düzeyleri<sup>194</sup> ve tip2 DM<sup>195</sup> ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda rs266729 (-11377 CG) beyaz erkekler<sup>197</sup> ve metabolik sendromlu Asyalılarda<sup>198</sup> KVH ile bağlantılı bulunmuştur. rs266729 düşük LDL düzeyine sahip Asyalı vakalarda MI ile ilişkili bulunmuştur.<sup>199</sup> Çin’ de yapılan bir çalışmada rs266729 ve rs822395 ve KAH arasında belirgin ilişki saptanamamıştır. Ancak kadın KAH’lı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık G alleli saptanırken, G taşıyıcılarının C allel taşıyıcılarına göre daha yüksek KAH riski taşıdıkları saptanmıştır. rs 1501299 (+ 276 GT ) tek nükleotid polimorfizmi diyabetli erkeklerde KVH ile ilişkili bulunurken,<sup>200</sup> diyabetli kadınlarda<sup>201</sup> ilişki saptanamamıştır. Persson ve arkadaşları İsvetç’te yaptıkları çalışmada rs 266729 ve rs1501299 tek nükleotid polimorfizmlerinin serum adiponektin düzeyi ve KV risk ile ilişkisini araştırmışlardır. Rs1501299 TNP ile serum adiponektin düzeyi arasında ilişki saptanamamışlardır. rs 266729 genotip dağılımını CC: %52.7, CG:%41.2 ve GG:%6.1 saptamışlardır.<sup>163</sup> Bizim çalışmamızda ise rs266729 genotip dağılımı Persson ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak, Akut Koroner Sendrom grubunda (CC,%54.2; GC,%39.6; GG,%6.3 ), Stabil KAH grubunda (CC,%50.0; GC, %40.9; GG, %11.1) ve Normal Koroner Arter grubunda (CC, %54.3; GC, %39.1; GG, %6.5) şeklinde sonuçlanmıştır. Persson ve ark.ları çalışmasında rs266729 ve rs1591299 genotipi ile miyokard enfarktüsü arasında ilişki saptanamamıştır.<sup>163</sup> Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu biçimde gruplar arasında rs266729 tek nükleotid polimorfizmleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır.

Persson ve arkadaşları GG TNP alleli ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptamışlardır.<sup>163</sup> Çalışmamızda ise her 3 grupta serum total adiponektin seviyesi ile rs 266729 GC ve GG TNP alleli arasında negatif korelasyon, rs 266729 CC genotipi ile pozitif korelasyon saptandı, ancak ancak bu parametrelerin adiponektin ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(her biri için  $p>0.05$ )

Adiponektinin genetik varyantları alkolik olmayan KC yağlanması ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin reseptörleri, reseptör 1 ve 2 deki tek nükleotid polimorfizmi insanlarda KC de yağ birikimine katkıda bulunmaktadır.<sup>290</sup> Adiponektinin 45 T-G varyantı Çin toplumunda genel yağlanma ve abdominal obeziteye neden olurken, NAFLD için önemli bir belirteç olarak saptanamamıştır.<sup>253</sup> Çalışmamızda ise bu bilgilerle uyumlu olarak genotiplendirme sonuçları ile her 3 grupta ölçülen hepatosteatozun şiddeti arasında ilişki tespit edilmedi.



Çalışmamızda rs 266729 gen polimorfizmi genotiplendirme sonuçları ile KİMK, total, visseral ve subkutan yağ alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeylerinde ACE inh/ARB tedavisi ile artış olduğu,<sup>209</sup> serum adiponektin düzeyinin insülin ve metformin<sup>291</sup> tedavisi ile değişmediği görülmüştür. Çalışmamızda serum adiponektin seviyesi ile ACE inh tedavisi arasında zayıfda olsa istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum adiponektin seviyesi ile insülin ve metformin tedavisi arasında ilişki saptanmamıştır. İnsülin tedavisi ile serum leptin seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde leptin ile zayıf pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $r=0.190$ ,  $p=0.03$ ) Metformin tedavisi ile leptin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bize insülin ve metformin kullanan hastalarda ki insülin direnci ile ilişkili olarak serum leptin düzeylerinde yükselme olduğunu düşündürmektedir.

Adiponektin ve leptinin serum seviyelerini belirleyen değişkenlerin bulunması amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonucunda adiponektinin, HDL ile doğru ilişkili, DM, BKİ ve HT ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır, katsayılar %5 seviyesinde anlamlı bulunmuştur. Adiponektin seviyesi için en güçlü belirleyiciler olarak HT ve DM saptanmıştır. Leptin seviyesi ile BKİ, DM ve tokluk insülin seviyesi ile doğru ilişkili, erkek cinsiyet ve yaşla ters ilişkili olarak saptanmıştır. Serum leptin seviyesinin en güçlü belirleyicisi DM değişkeni olarak saptanmıştır. Adiponektin ve leptin seviyeleri ile rs266729 gen varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Akut koroner Sendrom grubu KAH ortak başlığı altında incelendiğinde, KAH değişkenini etkileyen faktörleri saptamak için yapılan lojistik regresyon analizinde en güçlü belirleyici olarak KİMK saptanmıştır. Daha önce bulduğumuz sonuçları destekler biçimde adiponektin, leptin, rs266729 gen varyantları ve KAH değişkeni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## 11 SONUÇ

---

Çalışmamızda serum adiponektin ve leptin düzeyleri Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve normal koroner arter gruplarında benzer bulunmuştur. Çalışmamız sonucuna göre serum total adiponektin ve leptin seviyeleri KAH ciddiyeti ve yaygınlığı hakkında bilgi vermemektedir. Güncel çalışmalar adiponektin ve leptinin KAH riskinden çok metabolik durumu belirlediğine işaret etmekle beraber literatür de bu konuda yayınlanmış çok

sayıda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında direk bir ilişki varlığı, daha önce ki çalışmalarda tahmin edilenden daha zayıf gibi görünmektedir. Sonuç olarak adiponektin ve leptinin, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz patogeneğinde üstlendiği görevleri aydınlatmak, adiponektin ve leptini birer kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlayabilmek, aterosklerozdan primer ve sekonder korunmada birer tedavi hedefi haline getirebilmek için deneysel çalışmaların yanı sıra; randomize, prospektif uzun dönem çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır.

Çalışmamızda araştırdığımız rs266729 gen polimorfizmi ile adiponektin ve leptin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan ilişkiler saptanmıştır. Adiponektin ile insülin duyarlılığı arasında ki ilişkinin etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Leptinin obezite ve insülin direnci patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezite ve obezite ilişkili insülin direnci ve tip 2 DM önemli birer halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezite ve insülin rezistansı gelişiminde önemli rol oynayan adiponektin ve leptin düzeyleri ve bu düzeyleri belirleyen adiponektin ve leptin gen varyantları ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## REFERANSLAR

---

1. Braunwald E, MD, Bonow Robert O, MD, Libby Peter MD, Zipes D. Braunwald's Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders. Ninth Edition. 2011. Risk Markers for Atherothrombotic Disease: 914-934.
2. R Ross r. Atherosclerosis an inflammatory disease N Engl J Med 1999;340:115-126.
3. William T Cefalu MD, Cristopher P Cannon MD. Atlas of Cardiometabolic Risk. Role of obesity and body fat distribution in cardiometabolic risk. 2007; 39-55.
4. Joseph G. Murphy, Margeret A. Lloyd. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook. 2008. Pathogenesis of atherosclerosis. Joseph L. Blackshear, MD, Birgit Kantor, MD. 699-715.
5. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990; 81: 491-497.
6. Salonen JT, Yla Hertkuala S, Yamamayo R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992; 339: 883-887.
7. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 8264-8268.
8. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. Heart 1998; 79. 429-431.
9. Libby P. Molecular bases of acut coronary syndromes. Heart 2002; 87: 2844-2850.
10. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation Eur Heart J 1999 (supp T) :T19- T26.
11. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. Heart 2002; 87: 201-204.
12. Robbins M, Topol EJ. İnflamation in acute coronary syndromes. In Topol E. Acute Coronary Syndromes 2 nd ed. Marcel Dekker Inc. New York 2001, 1-32.
13. Ongen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Turkiye Klinikleri, J Int Med Sci 2006; 2: 1-9.
14. Hansen B, Bray G. The Metabolic Syndrome Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanims. Humana Press. 2008. Endothelial Function, İnflammation, and dyslipidemia. II: 107-137.
15. J.A. Vita and J. Loscalzo, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. Circulation 106. 2002; 164-166.

- 
16. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 547-551.
  17. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109: III-27–III-32.
  18. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-393.
  19. P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature*. 420. 2002; 868–874.
  20. C.K. Glass and J.L. Witztum, Atherosclerosis. The road ahead, *Cell* 104. 2001; 503–516.
  21. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF (editor). *Atlas of atherosclerosis*. 2. Baski. Philadelphia: Current Medicine, 2000; 91-109.
  22. M.F. Khalil, W.D. Wagner and I.J. Goldberg, Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24. 2004; 2211–2218.
  23. Watanabe T, Fan J. Inflammatory Reactions in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2003; 10(2): 63-71.
  24. Kruth HS. Macrophage foam cells and atherosclerosis. *Front Biosci*. 2001 Mar 1; 6: 429-455.
  25. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51,1 83-94.
  26. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
  27. A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb, D. Weber and R. Virmani, Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 105; 2002; 297–303.
  28. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89: 2570-2577.
  29. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.
  30. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003; 24: 329-336.
  31. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis: Novel Insights Into Plaque Formation and Destabilization. *Stroke* 2006, 37: 1923-1932.

- 
32. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 191-203.
  33. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 398-406.
  34. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004.
  35. Onat A, Sansoy V, Soydan, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı. 2003. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul.
  36. Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008; 29: 932-940.
  37. Onat A, Hergenç G, ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. İstanbul, 2007.
  38. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, et al. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. *Metabolism* 2009; 58: 963-967.
  39. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al: Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 2342-2347.
  40. Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-92.
  41. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: risk of untreated ve treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865.
  42. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 38. 10.
  43. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217.
  44. Ongen Z. Aterotrombozun Fizyopatolojisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz* 2004; 4. 186-191.
  45. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

- 
46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
47. Castelli WP: Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4: 5-10.
48. Beichi D, Miller NE: Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insight from inherited disorders of lipoprotein metabolism. *Arteriosclerosis* 1989;9: 785-797.
49. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
50. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
51. Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease-an update. *Indian Heart J* 2004; 56: 21-26.
52. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77,1179-1184.
53. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21: 1138, 1998.
54. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6: 1123-1134.
55. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
56. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
57. Haffner S, Cassells HB. Metabolic syndrome - a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 359-370.
58. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19), 2486–2497.

- 
59. Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., 2005. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059–1062.
60. Kazan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevalence of metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin. Nutr* 2007; 31: 548-553.
61. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease. Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 264-270.
62. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WB: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
63. Dyer A, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, : Relationship of relative weight and body mass index to 14-year mortality in the Peoples Gas Company Study. *J Chronic Dis* 1975; 28: 109-123.
64. Prospective Studies C. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28; 373(9669): 1083–1096.
65. Lapidus L, Bentsson C, Larsson B: Distribution of adipose tissue and body fat and risk of cardiovascular disease. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br. Med J (Clin Res)* 1984; 289: 1257-1261.
66. Molarius A, Seidell J, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasma K for the WHO MONICA Project. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1213-1224.
67. Onat A, Hergenç G, Can G. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. [Article in Turkish] *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 29-34.
68. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6: 1123-1134.
69. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128-2132.
70. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-48490.
71. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986; 164: 321-326.
72. Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. High sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 439-493.
73. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.

- 
74. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 107: 499- 511.
75. Anand SS, Razak F, Yi Q. C- reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 1509- 1515.
76. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1988; 338: 1042.
77. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al: Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80: 805, 1998.
78. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
79. Cypess M.A, Lehman S,William G, Tal I et al: Identification and importance of Brown adipose tissue in adult humans. *The New Eng J of Med*.2009; 360:1509 -1517.
80. Montague C T, S O’Rahilly Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-888.
81. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 555–563.
82. Jernas M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: 1540–1542.
83. Franck N, Stenkula KG, Ost A, Lindstrom T, Stralfors P, et al. Insulin-induced GLUT4 translocation to the plasma membrane is blunted in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual. *Diabetologia* 2007; 50: 1716–1722.
84. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033.
85. O’Connell J, Lynch L, Cawood TJ, Kwasnik A, Nolan N, et al. The Relationship of Omental and Subcutaneous Adipocyte Size to Metabolic Disease in Severe Obesity. 2010. *PLoS ONE* 5(4): e9997. doi:10.1371/journal.pone.0009997
86. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 721–728.
87. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (3): 137-145.
88. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (5): 941-948.



- 
89. Anna Karla Carneiro Roriz, Adriana Lima Mello, Juliana Fontes Guimarães, Fabiana Cajuhly dos Santos, Jairza Maria Barreto Medeiros, Lilian Ramos Sampaio. Imaging Assessment of Visceral Adipose Tissue Area and Its Correlations with Metabolic Alterations. (*Arq Bras Cardiol* 2010; 95(6): 698-704.
90. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003; 11: 5–16.
91. Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprahamian CJ, et al. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 531–538.
92. Vague J. La différenciation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947; 30: 339–340.
93. Silva EA, Flexa F, Zanella MT. Impact of abdominal fat and insulin resistance on arterial hypertension in non-obese women. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53 (3): 340-345.
94. Pouliot M-C, Despre`s J-P, Nadeau A, Moorjani S, Prud`Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826–834.
95. Despre`s J-P. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991; 15: 45–52.
96. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401–1411.
97. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women`s Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117–2128.
98. Pouliot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460–468.
99. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a crosssectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 10.
100. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylen U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351–1361.
101. Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48 (6): 803-811.

- 
102. Busetto L, Baggio MB, Zurlo F, Carraro R, Digito M, Enzi G. Assessment of abdominal fat distribution in obese patients: anthropometry versus computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 731–736.
103. Berker D, Koparal S, Işık S, Paşaoğlu L, Aydın Y, Erol K, Delibaşı T, Güler S. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Jun; 16(2): 99-105.
104. Chowdbury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18: 219–234.
- <sup>105</sup> Pouliot MC, Déspres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-468.
106. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. Supplement review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (11): 57-61.
107. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord*1994; 18: 771–775.
108. Svendsen OL, Hassager C, Bergmann I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intra-abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry: comparison with computerized tomography. *Int J Obes*. 1993; 17 (1): 45-51.
109. Schling P, Loffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*. 2002; 17: 99-104.
110. Ahima RS, Flier JS. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000; II: 327-332.
111. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi F, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001. 280: E827-E847.
112. Deplanque D. Cell protection through PPAR nuclear receptor activation. *Therapie* 2004; 59. 25-29.
113. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor- $\alpha$  in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6. 271-279.
114. 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 Nov 10; 270 (45): 26746-26749.

- 
115. 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): 803–812.
116. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005 May; 26(3): 439-451.
117. Magkos F, Sidossis LS. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Sep; 10(5): 571-575.
118. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem*. 2005 May 6; 280(18): 18073-18080.
119. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46; 459–469.
120. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Takeuchi H, Fujiwara T, Higashiwa K, Ura N & Shimamoto K. Adiponectin levels and coronary risk factors in the elderly. *Japanese Journal of Geriatrics* 2004; 41: 328–333.
121. Isobe, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, Hiroshi Takeuchi, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 91–98
122. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol*. 2007 Sep; 40(3): 115-120.
123. Kadowaki T, Yamauchi t. Adiponectn and adiponectin reseptors. *Endocr Rev*.2005 May; 26(3):439-451.
124. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct; 6(10): 772-783.
125. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 13; 101(28): 10308-10313.
126. 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., 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., *Nature*, 423 (6941), 762-769 p.
127. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 May; 30 (5): 234-239.

- 
128. Vu V, Riddell MC, Sweeney G. Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Nov; 23(8): 600-611.
129. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct; 6(10): 772-783.
130. Han JK, Lee HS, Yang HM, Hur J, Jun SI, Kim JY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist enhances vasculogenesis by regulating endothelial progenitor cells through genomic and nongenomic activations of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Circulation*. 2008 Sep 2; 118(10): 1021-1033.
131. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol*. 2005; 4: 14.
132. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erick, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13; 98(4): 2005-2010.
133. Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., Hada Y., Maki T., Takekawa S., Kamon J., Kobayashi M., Suzuki R., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Froguel P., Nakae J., Kasuga M., Accili D., Tobe K., Ueki K., Nagai R., Kadowaki T. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity, *J Biol Chem*, 2004; 279, 30817–30822.
134. 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., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat Med*, 2002; 8 (11), 1288-1295.
135. 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 M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T., 2001, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nat Med*, 7 (8), 941-946 .
136. Weyer C. Bogardus C, Mott D.M. Pratley R.E., The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, *J Clin Invest*, 1999; 104, 787-794 .
137. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Tomita M., Taniyama M., Matsubara K., Okazaki Y., Ishii T., Nishikai K., Saruta T. Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci*, 2002; 103, 137-142.
138. Tamar R. Aprahamian and Flora Sam, Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *International Journal of Inflammation* Volume 2011, Article ID 376909, 1-8.

- 
139. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714-2718.
140. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7): 1784-1792.
141. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem*. 2002 Aug 16; 277(33): 29359-29365.
142. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*. 2004 Mar 5; 94(4): e 27-31.
143. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFkappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000 Sep 12; 102(11): 1296-1301.
144. Gonon AT, Widegren U, Bulhak A et al. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 116–122.
145. M. Fasshauer, S. Kralisch, M. Klier et al. “Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003 Feb 21; 301(4): 1045-1050.
146. N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*, 2007; vol.56, no.4, pp. 901–911.
147. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May; 8 (3): 264-280.
148. Jalovaara K, Santaniemi M, Timonen M, Jokelainen J, Kesaniemi YA, Ukkola O, et al. Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolism*. 2008 Aug; 57(8): 1130-1134.
149. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, et al. 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 Jul; 26(7): 2015-2020.
150. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jul 8; 302(2): 179-188.
151. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9): 4312-4319.

- 
152. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2003 Oct; 52(10): 1274-1278.
153. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002 Oct; 51(10): 2968-2974.
154. Kumar CKA. Oral hypoglycemic agents for treatment of Type-II Diabetes Mellitus: A Review. [www.Pharmainfo.net](http://www.Pharmainfo.net), Recent Pharmaceutical Reviews. 2008; Vol. 6 Issue 1.
155. Otto C, Otto B, Goke B, Pfeiffer AF, Lehrke M, Vogeser M, Spranger J, Parhofer KG. Increase in adiponectin levels during pioglitazone therapy in relation to glucose control, insulin resistance as well as ghrelin and resistin levels. *J Endocrinol Invest*. 2006; Mar; 29(3): 231-236.
156. David Karaseka, Helena Vaverkova, Milan Halenka, Dagmar Jackuliakova, Zdenek Frysaka, Dalibor Novotny. Total adiponectin levels in dyslipidemic individuals: relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Mar; 155(1): 55–62.
157. Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ, Rheeder P, van der Merwe L, Chetty N. The relationship between insulin sensitivity and serum adiponectin levels in three population groups. *Horm Metab Res*. 2005 Nov; 37(11): 695-701.
158. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Maguire G, et al. Low serum levels of high-molecular weight adiponectin in Indo-Asian women during pregnancy: evidence of ethnic variation in adiponectin isoform distribution. *Diabetes Care*. 2006; Jun; 29(6): 1377-1379.
159. Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, Hwang JJ, Yang WS. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 353–366.
160. Sattar N, Watt P et al. High Molecular Weight Adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: A Nested Prospective Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1846-1849.
161. Bodary PF, Eitzman DT. Adiponectin: vascular protection from the fat? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 235–236.
162. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730 –1737.
163. S J. Persson, K. Lindberg, T. P. Gustafsson, P. Eriksson, G. Paulsson-Berne, and P. Lundman. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals, *Journal of Internal Medicine*, 2010; vol. 268, no.2, pp. 194–205.
164. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114:623-629.

- 
165. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112:1756–1762.
166. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, SarnakMJ Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599–2606.
167. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:164–174.
168. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1510–1517.
169. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, Gottdiener JS. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 93(9): 3357-3364.
170. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, SnijderMB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ 2008 Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1489–1496.
171. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85–9. 10.1161/01.ATV.0.000.048.856.22331, 50.
172. Pilz S, Maerz W, Weihrauch G, et al. Adiponectin serum concentrations in men with coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2006; 364: 251–255.
173. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90: 528–533.
174. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1155–1162. 10.1016/j.jacc.2006.05.054.
175. Gholam Basati, Morteza Pourfarzam, Ahmad Movahedian, Saed Ziaaldin Samsamshariat, and Nizal Sarrafzadegan. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2011 July; 66(7): 1129–1135.
176. K. Unno, R. Shibata, H. Izawa et al. Adiponectin acts as a positive indicator of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2010; vol. 96, no. 5, pp. 357–361.

- 
177. Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999; 42: 39–58.
178. 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: 507–511.
179. 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: 72–75.
180. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002; 25: 971–976.
181. Furuhashi M, Ura N, Hishiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K. Blockade of renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2003; 42: 76–81.
182. Yoshio Iwashima, Tomohiro Katsuya, Kazuhiko Ishikawa, Noriyuki Ouchi, Mitsuru Ohishi, Ken Sugimoto, Yuxiao Fu, Masaharu Motone, Kouichi Yamamoto, Akiko Matsuo, Koji Ohashi, Shinji Kihara et al. Hypoadiponectinemia Is an Independent Risk Factor for Hypertension. *Hypertension. Journal Of American Heart Association.* 2004; 43: 1318-1323.
183. R. Shibata, N. Ouchi, M. Ito et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature Medicine,* 2004; vol. 10, no. 12, pp. 1384–1389.
184. P. Li, R. Shibata, K. Unno et al. Evidence for the importance of adiponectin in the cardioprotective effects of pioglitazone. *Hypertension,* 2010; vol. 55, no. 1, pp. 69–75.
185. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2007 Apr; 28(7): 829-835.
186. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2008 Mar; 29(5): 649-657.
187. Ang DS, Welsh P, Watt P, Nelson SM, Struthers A, Sattar N. Serial changes in adiponectin and BNP in ACS patients: paradoxical association with each other and with prognosis. *Clin Sci (Lond).* 2009 Jul; 117: 41-48.
188. Galitzky, J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000; 14, 1345–1351.
189. Tanaka, T., Tsutamoto, T., Sakai, H., Nishiyama, K., Fujii, N.M., Yamamoto, T. and Horie, M. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Failure* 2008; 10, 360–366.



- 
190. Walker M, Shaper AG, Lennon L, et al. Twenty year follow-up of a cohort based in general practices in 24 British towns. *J Public Health Med* 2000; 22: 479–485.
191. Gail A, Laughlin, Elizabeth Barrett-Connor, Susanne May, and Claudia Langenberg. Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality: The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol*. 2007 January 15; 165(2): 164–174.
192. Kissebah AH, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14478 -14483.
193. Vionnet N, Haniel H, Dupont S et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1470–1480.
194. Patel S, Flyvbjerg A, Kozakova M et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima-media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J* 2008; 29: 386–393.
195. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. *Diabetes* 2006; 55: 375–384.
196. Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D and Rimm EB Single nucleotide polymorphisms at the adiponectin locus and risk of coronary heart disease in men and women. *Obesity* 2007; 15: 2051-2060.
197. Hoefle G, Muendlein A, Saely CH et al. The -11377 C > G promoter variant of the adiponectin gene, prevalence of coronary atherosclerosis, and incidence of vascular events in men. *Thromb Haemost* 2007; 97: 451–457.
198. Oguri M, Kato K, Yokoi K et al. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 206: 486–493.
199. Gable DR, Matin J, Whittall R et al. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 453–466.
200. Qi L, Li T, Rimm E et al. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in nondiabetic men. *Diabetes* 2005; 54: 1607–1610.
201. Qi L, Doria A, Manson JE et al. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1512-1516.

- 
202. Yang WS, Hsiung CA, Ho LT, Chen YT, He CT, Curb JD, et al. Genetic epistasis of adiponectin and PPAR gamma 2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: A family-based association study. *Diabetologia* 2003; 46: 977 – 983.
203. Gable DR, Matin J, Whittall R, Cakmak H, Li KW, Cooper J, et al. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 453 – 466.
204. Yang WS, Tsou PL, Lee WJ, Tseng DL, Chen CL, Peng CC, et al. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity. *J Mol Med* 2003; 81: 428 – 434.
205. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536–540.
206. Yiping Li, Xianli Li, Li Shi, Man Yang, Ying Yang, Wenyu Tao, Lei Shi, Yuxin Xiong, Ying Zhang, Yufeng Yao. Association of Adiponectin SNP+45 and SNP+276 with Type 2 Diabetes in Han Chinese Populations: A Meta- Analysis of 26 Case-Control Studies. *PLOS One* 2011 May 11; 6(5): e19686.
207. Reis C.E.G, Bressan J, Alfenas R.C.G. Effects of the diet components on adiponectin levels. *Nutricion Hospitalaria* 2010; 25: 881-888.
208. Kai T, Arima S, Taniyama Y, Nakabou M, Kanamasa K. Comparison of the effect of lipophilic and hydrophilic statins on serum adiponectin levels in patient with mild hypertension and dyslipidemia: Kinki Adiponectin Interventional (KAI) Study. *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30: 530 –540.
209. Tian F, Luo R, Zhao Z, Wu Y, Ban Dj. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Apr; 118(4): 258-265.
210. Shoichiro Nagasaka, Ataru Taniguchi et al. Effect of Glimepiride on Serum Adiponectin Level in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jul; 26(7): 2215-2216.
211. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92: 1094 – 1100.
212. Yoshio Iwashima, Tomohiro Katsuya, Kazuhiko Ishikawa, Iwao Kida, et al. Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension* 2005, 45: 1094-1100.
213. Sierksma A, Heine R, et al. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004: 27; 184–189.

- 
214. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue (abstract). *Nature* 1994; 372: 425-432.
215. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis: *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60
216. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP, Spear RM, Daniel Villarreal. Obesity Hypertension: The regulatory role of leptin. *International Journal of Hypertension* 2011; 2011 article ID 270624.
217. C. Valean, G. Ichim, S. Tatar, G. Samasca, A. Leucuta, M. Nanulescu, Prevalance of metabolic Syndrome and serum profile of Adipokines in children with overweight and obesity: *Endocrine Care* 2010; 343-354.
218. Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*, 2002; 60 (10 Pt 2), 1–14 p.
219. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999; 36: 575-655.
220. Karatay Canan E. Bilimsel Gerçeklerle Kilo Vermenin ABC'si: Karatay Diyeti. 17. Baskı. İstanbul Hayy Kitap 2011; 18-19.
221. Çiftçi Ç. et al. — The Adipocyte Hormones and Relationship with Metabolic Syndrome Components. *European Journal of Clinical Investigation* 2006; 36: 282.
222. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 167–175.
223. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104:3052-3056.
224. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, et al. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2007; 50: 1178–1185.
225. Couillard C, Lamarche B, Mauriège P, et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 782–786.
226. Lawlor DA, Smith GD, Kelly A, Sattar N, Ebrahim S. Leptin and coronary heart disease risk: prospective case control study of British women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1694–1701.
227. Karakas M, Zierer A, Herder C, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002. *Atherosclerosis* 2010; 209: 220–225.
228. Sattar N, Wannamethee G, et al. Leptin and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Systematic Review. *J Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53: 167-175.

- 
229. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819–1824.
230. Ivy A, Kua, RaminFarzaneh-Fara, EricVittinghoffd, Mary H. Zhange, Beeya Nac et al. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2010; 11727: 1-6.
231. McGaffin KR, Sun CK, Rager JJ, Romano LC, Zou B, Mathier MA et al. Leptin signalling reduces the severity of cardiac dysfunction and remodelling after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 54–63.
232. Mc Gaffin KR, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovascular Research* 2009; 83 (2): 313-324.
233. Momin AU, Melikian N, Shah AM, Grieve DJ, Wheatcroft SB, John L, El Gamel A, Desai JB, Nelson T, Driver C, Sherwood RA, Kearney MT. Leptin is an endothelial independent vasodilator in humans with coronary artery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance. *Eur Heart J* 2006; 27: 2294–2299.
234. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 168–173.
235. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; 183: 131–139.
236. M. Singh et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk: *International Journal of Cardiology* 2010; 140: 231-241.
237. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1–10.
238. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 33–40.
239. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246: 409–418.
240. Li MD, Kane JK. Effect of nicotine on the expression of leptin and forebrain leptin receptors in the rat. *Brain Res* 2003; 991: 222–231.
241. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, et al. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 89: 287–293.
242. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17(23): 2801-2811.

- 
243. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94: 206-218.
244. Calamita G, Portincasa P. Present and future therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1231-1249.
245. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Salvador J, Frühbeck G. Adipokines in the treatment of diabetes mellitus and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 239-254.
246. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* 2007; 112: 61-67.
247. Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008; 43: 811-822.
248. Wiest R, Weigert J, Wanninger J, Neumeier M, Bauer S, Schmidhofer S, Farkas S, Scherer MN, Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. Impaired hepatic removal of interleukin- 6 in patients with liver cirrhosis. *Cytokine* 2011; 53: 178-183.
249. Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 713-723.
250. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Weiss TS, Schmidl C, Büttner R, Bollheimer C, Aslanidis C, Schölmerich J, Buechler C. Aldehyde oxidase 1 is highly abundant in hepatic steatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 731-735.
251. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, Cusi K. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 769-775.
252. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Aminoff A, Bergholm R, Pietiläinen KH, Westerbacka J, Talmud PJ, Humphries SE, Hamsten A, Isomaa B, Groop L, Orho-Melander M, Ehrenborg E, Fisher RM. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent cohorts. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 593-602.
253. Wang ZL, Xia B, Shrestha U, Jiang L, Ma CW, Chen Q, Chen H, Hu ZG. Correlation between adiponectin polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease with or without metabolic syndrome in Chinese population. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 1086-1091.
254. Joseph, A. E. A., Saverymuttu, S. H., Al-Sam, S. et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin. Radiol.* 1991; 43, 26-31.
255. Sonsuz A. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:58 2007; s. 91-98.
256. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36(6): 376-381.

- 
257. Manopriya Thiruvagounder, Shaheen Khan, Dhastagir S Sheriff., Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - Is it an Emerging Risk Factor for Coronary Artery Disease? SQU Med J, August 2010, Vol. 10, Iss. 2, pp. 221-226.
258. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(3): 745-750.
259. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
260. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119: 1262-1266.
261. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 155-160.
262. Kajikawa Y, Ikeda M. et al. Assosiation of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. *Int Heart J* 2011; 52: 17-22.
263. Lawlor D, Sattar N. Et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5677-5683.
264. Lindsay R., Resnick E.H. et al. Adiponectin and coronary heart disease: The Strong Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: e15-e16.
265. Zhang H. M, Spices C, et al. Adiponectin and inducible ischemia in patients with stable coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 233-238.
266. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 167-175.
267. Dursunoğlu D, Göksoy H et al. Koroner arter hastalarında CRP, adiponektin ve Gensini skoru arasındaki ilişki. *Anadolu Kardiyol Derg* (196) 2011; 11: 195-200.
268. LV Qing-Shan, XIE Xiu-Mei, CHEN Xiao-Bin, XIE Xiao-Hua, and CHEN Mei-Fang. The Relationship Between Plasma Concentrations of Leptin and Gensini Score, Obesity. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2007-06-017.
269. Rosebaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Dymna G, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3424-3427.

- 
270. Ryan AS, Elahi D. 1996 The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinaemia on plasma leptin levels: its relationship with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4433–4438.
271. Andrea M. Isidori, Felice Strollo, Michele More, Massimiliano Caprio, Antonio Aversa, Costanzo Moretti, Gaetano Frajese, Giuseppe Riondino, And Andrea Fabbri. Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of Different Body Weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1954–1962.
272. Ahren B, Pacini G. 1998 Age-related reduction in glucose elimination is accompanied by reduced glucose effectiveness and increased hepatic insulin extraction in man. *J Clin Endocrinol Metab.*1998; 83: 3350 –3356.
273. Galletti F, D'Elia L, De Palma D, Russo O, Barba G, Siani A, Miller MA, Cappuccio FP, Rossi G, Zampa G, Strazzullo P. Hiperleptinemia is associated with hypertension, systemic inflammation and insulin resistance in overweight but not in normal weight men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Sep 13.
274. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun; 967: 379-388.
275. Sokolova MA, Babadzhanova GIu. A comparative study of leptin content in diabetics and obese subjects. *Ter Arkh.* 2008; 80(3): 69-71.
276. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, Moses AC, Flier JS. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res.* 1998 May; 6(3):179-186.
277. Victor Manuel Mendoza-Nunez, Angel Garcia-Sanchez, Martha Sanchez-Rodriguez, Rosa Elba Galvan-Duarte, and Maria Eugenia Fonseca-Yerena. Overweight, Waist Circumference, Age, Gender, and Insulin Resistance as Risk Factors for Hyperleptinemia. *Obesity Research* Vol. 2002; 10: 253-259.
278. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, Lecube A, Fort JM, Vargas V, Catalán R, Peinado-Onsurbe J. The relationships between IGF-1 and CRP, NO, leptin, and adiponectin during weight loss in the morbidly obese. *Obes Surg.* 2010 May; 20(5): 623-632.
279. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct; 149(4): 331-335.
280. Holaj R, Spacil J, Petrsek J, Malik J, Haas T, Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2003; 19: 670-676.
281. Lekasis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21: 495-499.

- 
282. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, Matas Z, Gavish D, Fux A, Wolfson N. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 553–558.
283. Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Möller R, Horejsi R. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2578–2584.
284. Muscelli E, Kozáková M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD, Glintborg D, Konrad T, Favuzzi A, Petrie J; RISC investigators. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertens* 2009; 22: 364–370.
285. Kozakova M, Palombo C, Paterni M, Anderwald CH, Konrad T, Colgan MP, Flyvbjerg A, Dekker J; Relationship between Insulin Sensitivity Cardiovascular risk Investigators. Body composition and common carotid artery remodeling in a healthy population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3325–3332.
286. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, Flyvbjerg A. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2758–2762.
287. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 99–104.
288. Kiriş İ, Tekin İ, Özden A, Vural H, Yeşildağ A Şirin B, Okutan H, İbrişim E. The Relation Between Serum Leptin Levels, Metabolic Syndrome And Bypass Surgery. *Anatol J Clin Investig* 2009; 3(1): 24-31.
289. Shivakumar Chitturi, Geoffrey Farrell, Linda Frost, Adamandia Kriketos, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity. *Hepatoloji*, 2002; 36: 403-409.
290. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Aminoff A, Bergholm R, Pietiläinen KH, Westerbacka J, Talmud PJ, Humphries SE, Hamsten A, Isomaa B, Groop L, Orho-Melander M, Ehrenborg E, Fisher RM. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent cohorts. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 593-602.
291. Trolle B, Lauszus FF, Frystyk J, Flyvbjerg A. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2010 Nov; 94(6): 2234-2238.