



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

**KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE
CİDDİYETİ İLE SERUM LEPTİN DÜZEYİ VE LEPTİN
rs 7799039 (-2548 G/A) GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Füsun BEHRAMOĞLU

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** ve **Doç. Dr. Yelda Tayyareci**'ye, 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, **Prof. Dr. Murat GÜLBARAN**' a ve **Doç. Dr. Alp Burak Çatakoğlu**' na,

Tez çalışmalarım esnasında benden desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Cem Balcı**' ya, **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, dostlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma ve sevgi dolu oluşları ve hekimlere inançlarıyla bana mesleğimi sevdiren dost-hastalarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

1 İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER.....	3
2. ÖZET.....	9
3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	11
3.1. Koroner Ateroskleroz Gelişimi.....	11
3.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	12
3.3. Yağ dokusu ve Adipokinler.....	15
3.3.1. Yağ Dokusu.....	15
3.2.2. Adiponektin	18
3.2.3. Leptin	20
3.4. Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması, Kardiyovasküler Risk, Adiponektin ve Leptin.....	40
4. AMAÇ.....	41
5. GEREÇ VE YONTEMLER.....	42
6. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	43
6.1. Biyokimyasal Değerlendirme.....	44
6.2. rs7799039 Genotiplendirmesi İçin Gerçekleştirilen Genetik Analizler.....	44
6.2.1. Genomik DNA izolasyonu.....	44
6.2.2. Genomik DNA'nın Kalitatif Tayini.....	45
6.2.3. rs7799039 için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	45
6.3. Ultrasonografik Ölçümler.....	46
6.3.1. Batın Ultrasonografisi.....	46
6.3.2. Karotis İntima- Media Kalınlığı.....	47
6.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	48
6.5. Koroner Anjiyografi.....	48
6.5.1 Koroner Anjiyografi Skorlamaları.....	48
7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	50
8. BULGULAR.....	50
8.1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	50
8.2. Biyokimyasal Değerlendirmeler.....	55
8.3. Genetik Analiz.....	56
8.4. Korelasyon Analizleri.....	57
8.4.1. Hasta Gruplarındaki Klinik ve Demografik Özelliklerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları.....	57
8.4.2. Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları.....	60
8.4.3. Gen Polimorfizminin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları	62

8.5. Regresyon Analizi.....	67
8.5.1. Lineer Regresyon Sonuçları.....	67
9. TARTIŞMA.....	69
10. SONUÇ.....	77

ŞEKİL LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Viseral ve derialtı yağ dokusunun özellikleri.....	16
Tablo 2: PZR karışımı.....	45
Tablo 3: Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirilmesi.....	46
Tablo 4: Hastalık ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 5: Gruplararası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	51

Tablo 6: Gruplararası ilaç kullanımının karşılaştırılması.....	55
Tablo 7: Leptin ve Adiponektin düzeylerinin hasta gruplarında sıra ortalamaları.....	56
Tablo 8: Ki-kare testi.....	56
Tablo 9: Gruplar ve genotip karşılaştırılması.....	56
Tablo 10: Adiponektin ve leptinin KİMİK ile korelasyonu.....	62
Tablo 11: Leptin düzeyinin genotipe göre dağılımı.....	62
Tablo 12: Gruplarda leptin düzeyinin genotipe göre dağılımı.....	63
Tablo 13: Yaş ve BMI bulgularının genotipe göre dağılımı.....	63
Tablo 14: Genotipe göre cinsiyet dağılımı.....	64
Tablo 15: KİMİK'nin genotipe göre dağılımı.....	64
Tablo 16: Genotipe göre hepatosteatoz evre dağılımı.....	64
Tablo 17: Yağ alanı bulgularının genotipe göre dağılımı.....	65
Tablo 18: Genotipe göre diğer KVS risk faktörleri dağılımı.....	65
Tablo 19: Gensini skorunun genotipe göre dağılımı.....	66
Tablo 20: Genotipe göre tutulan damar sayısı dağılımı.....	67
Tablo 21: Leptin değişkeninin açıklanması.....	68
Tablo 22: Adiponektin değişkeninin açıklanması.....	68

,

KISALTMALAR

ACE İnh: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü

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

AT-II: Anjiotensin-II

BÇ: Bel Çevresi

BKÇO: Bel-Kalça Çevresi Oranı

BKİ: Beden kitle indeksi

BNP: Brain Natriüretik Peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-reaktif protein

DKH: Düz Kas Hücresi

DM: Diyabetes Mellitus

ESC: Avrupa Kalp Birliği

FFA: Serbest Yağ Asidi

HbA1c: Hemoglobin 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
LEP: Leptin geni
Lp (a): Lipoprotein a
LPL: Lipoprotein Lipaz
MCP-1: Makrofak Kemotaktik Proteini-1
MCSF: Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
MI: Miyokard İnfarktüsü
MMPs: Matriks Metalloproteinazlar
MPS: Miyeloperoksidaz
MR: Manyetik Rezonans
MS: Metabolik sendrom
NAFLD: Alkolik Olmayan Yağlı KC Hastalığı
NASH: Alkolik Olmayan Steatohepatit.
NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli III.
NKA: Normal Koroner Arter
NO: Nitrit oksit
O₂: Oksijen
PAH: Periferik arter Hastalığı
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PG: Prostaglandin
PKG: Perkütan Koroner Girişim
PPARs: Peroksizom 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
TM: Trombomodulin
USG: Ultrasonografi
UCP-1: Uncoupling Protein-1
UV: Mor ötesi ışık
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

2 ÖZET

Koroner olayların tümü 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. Bu ilişkiyi incelemek amaçlı çalışmamıza acil servis veya kardiyoloji polikliniğine başvurup koroner anjiyografisi yapılmış olan 51 adet akut koroner sendrom, 51 adet kararlı koroner arter hastalığı ve 50 adet anjiyografik olarak normal koroner arter tespit edilen hasta dahil edilmiştir. 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. Çalışmamızda araştırdığımız LEP rs 7799039 gen varyantlarından AA genotipi hiperlipidemi ile ilişkili saptanmıştır. Koroner arter hastalığı yaygınlık skorlama sistemlerinden damar skorlaması ve gensini skoru ile GA genotipi ilişkili olup, yüksek gensini skoru olan hasta grubu ve 2 damar hastalığı ve 3 ve üstü damar hastalığı gruplarında anlamlı olarak daha yüksektir.

Anahtar kelimeler: adiponektin, koroner arter hastalığı, leptin, leptin rs 7799039 gen polimorfizmi

ABSTRACT

Not all of the coronary events occur in (persons/individuals) who have traditional risk factors. In a large number of recent studies, the relation between two adipokines which are adiponektin and leptin that are released from the adipose tissue and CVD risk is examined. In order to examine this relation, 51 acute coronary syndrome patients who applied to emergency service or cardiology polyclinics and who are performed coronary angiography, 51 patients who have stabil coronary artery disease, 50 patients who have normal coronary arteries are added to our study. Serum adiponektin and leptin levels are found to be similar in

acute coronary syndrome, stabil coronary artery disease and normal coronary artery groups. According to our thesis serum total adiponectin and leptin levels do not give any information about the severity and extent of CAD. Also we studied on the LEP rs 7799039 gene polymorphisms. We found a relation between AA genotype and hyperlipidemia. Also we found a relation between GA genotype and vessel scoring system and gensini score which tell us the severity and extent of CAD. Individuals who have GA genotype had significantly higher gensini score and had two or three and more vessel disease than the individuals who have other genotypes (AA, GG).

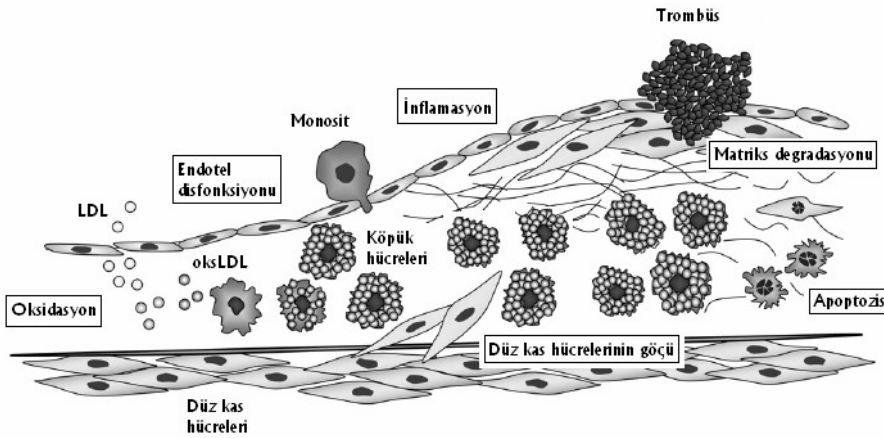
Key words: adiponectin, coronary artery disease, leptin ,leptin rs 7799039 gene polymorphism

3 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 gerçekleşmektedir¹. Koroner arter hastalığı, kararlı angina pektoristen, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır⁴.

Koroner olayların tümü geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. 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 saptanmıştır¹. Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektin leptin, resistin, angiotensin gibi hormonların da KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir³.

3.1. Koroner ateroskleroz gelişimi



Şekil 1. Ateroskleroz mekanizması ve rol alan yapılar. (Fortunato G, Di Taranto MD. Polymorphisms and the expression of genes encoding enzymes involved in cardiovascular diseases. Clinica Chimica Acta . 2007; 381: 21–25)

Uzun süre kardiyovasküler risk faktörlerine maruz kalan ilk organ endoteldir⁵. Sonrasında endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlamakta, okside LDL ile yüklü monositlerin diapedez yoluyla subendotelyal bölgeye geçmesi ile intima altındaki alanda biriken lipit yüklü makrofajlar inflamatuvar yanıtın daha da artmasını sağlamaktadır⁷. T lenfositleri hem inflamatuvar cevabı artırmakta hem de makrofajları aktive ederek kollajen, metalloproteinaz ve sitokin salınımını sağlamaktadır⁹. İntima tabakası altında biriken düz kas hücreleri ise ekstraselüler matris yapımına katkıda bulunarak plağın güçlenmesini sağlamaktadır. Plağın büyümesiyle koroner damar lümeni ile aterosklerotik plak

arasındaki mesafe artmakta, böylece plağın kanlanmasında bozukluk meydana gelerek hipoksi oluşmaktadır¹¹. Aterom plağındaki hipoksi frajil hücrelerden oluşan ve yırtılmaya meyilli yeniden damarlanma oluşumuna yol açmaktadır¹³. Yeniden damarlanmanın bu kararsız yapısı plak içine kanamaya yol açıp plağın kararsız hale dönüşmesinde rol oynamaktadır¹⁴. Aterosklerotik sürecin sonucunda gelişen akut koroner sendromlar ise plak progresyonu sonucunda oluşan damar lümenindeki daralmadan çok, kritik olmayan plakların yırtılması sonucunda üzerinde oluşan trombus sonucunda gerçekleşmektedir¹⁶.

3.2. Kardiyovasküler risk faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.

a.Yaş ve Cinsiyet:

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür. Premenopozal dönemde kadında KAH riski erkeğe göre 1/7 iken, oran gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibarıyla eşit hale gelir²⁵. Son yıllarda yapılan istatistiklerde, genç kadınlarda da KAH'a bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaşta kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görülmektedir²⁶.

b.Hipertansiyon:

Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner arter hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Kan basıncında 4-5 mmHg kadar azalmanın bile inme, vasküler mortalite, KKY ve toplam KAH riskinde orta yaşlı, yaşlılar arasında veya DM, PAH gibi yüksek riskli gruplarda büyük, klinik olarak anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir²⁹. Arteriyel sertliğin (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır²⁸.

c. Diabetes Mellitus, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci

Diyabetli hastalarda tüm ölümlerin dörtte üçü KAH'dan kaynaklanmaktadır. 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 değildir²⁵.

Framingham Çalışması'na göre glukoz metabolizma bozukluğu, kadınlarda aşikar diyabete benzer KV risk artışına neden olmaktadır³⁷. MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır³¹. Bunun için DM, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Kılavuzu-Erişkin Tedavi paneli III (NCEP ATP III) kılavuzunda KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir³².

İnsülin direnci aterotromboz için bağımsız bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür ve bu beraberlikten doğan risk, her bir risk faktörünün toplamından daha fazladır³³.

d. Dislipidemi:

Dislipidemi; KAH için en önemli modifiye edilebilir risk faktörüdür. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir. LDL üç sınıfa ayrılabilir: büyük hafif LDL, orta LDL, küçük yoğun LDL. LDL 'nin boyutu aterosklerotik risk ile ters orantılıdır. Antiaterojenik özellikteki HDL-C ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır³⁹. Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır⁴⁰. KAH olan ve çoklu risk faktörleri eşlik eden çok yüksek riskli hastalarda LDL-C düzeyinin 70 mg/dl altında olması hedeflenir⁴¹. Framingham Çalışması bulgularına göre, TC < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir⁴⁵. Amerika'da KAH olanların %40'ında, Türkiye'de daha da geniş oranda, LDL normal, HDL'nin düşük olduğu yayınlanmıştır⁴⁶.

e. Sigara :

Sigaranın koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları; okside LDL ve benzeri oksidasyon ürünleri artışı, HDL'nin kardiyoprotektif etkisinin ortadan kalkması, endotel hasarı, vasküler reaktivite artışı, artmış fibrinojen seviyeleri, artmış trombosit agregasyonu ve azalmış NO salınımıdır^{55,56,57}.

Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenbilir nedenidir⁴⁸.35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır⁵⁰. Sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır⁵³.

f. Aile Öyküsü :

35 yaşın üzerinde vaka kontrollü çalışmalarda, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi (erkeklerde 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi) arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder⁵⁸.

g. Obezite ve Sedanter Yaşam:

Obezite gerek erkekte, gerekse kadında KAH için bağımsız bir risk faktörüdür⁶⁰. Obezite ve santral obezite genel mortalitede de artışa neden olmaktadır⁶¹BKİ'de 25 kg/m² üstünde, her 5 kg/m² artış tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %30, KV mortaliteyi de %40 arttırır⁶².

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 BKÇÖ ile bel çevresidir. Batılı popülasyonlar için ölçüt olarak kadında >0.85, erkekte >0.95'lik BKÇÖ 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 özgüllüğün popülasyona özgü olabileceği, WHO MONICA çalışmasında bildirilmiştir⁶⁴. TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erkeklerinde 95 cm ve üzeri, kadınlarında 88 cm ve üzeri bel çevresi – yüksek metabolik sendrom riskinin eşlik ettiği - abdominal obezite olarak kabul edilmelidir⁶⁵.

h. Yeni Risk Faktörleri:

CRP^{66,68}, homosistein⁷², fibrinojen⁷³, lipoprotein a⁶⁹ ve leptin-adiponektin olup son ikisi ileride detaylı incelenecektir.

3.3. Yağ dokusu ve Adipokinler

3.3.1. Yağ dokusu

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipid 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. Memelilerdeki 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 salgılamaktadır⁷⁴. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik 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 alır⁷⁵. Beyaz yağ dokusu, viseral yağ ve deri altı yağı olmak üzere iki kısımda incelenir⁷⁶.

3.3.1.1.Subkutan ve Viseral Yağ Dokusu ile Metabolik Sendrom İlişkisi:

Viseral yağ, total vücut yağının %10-20, subkutan yağ dokusu ise %80 kadarını oluşturur⁷⁶. Subkutan ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları, bakımından farklılıklar vardır. Subkutan yağ dokudaki adipositler daha büyüktür. Yapılan çalışmalarda viseral adiposit büyüklüğünde artış, değişmiş gen ekspresyon profili⁷⁸, insülin uyarısına azalmış GLUT-4 translokasyon yanıtı⁷⁹ ve proinflatuar adipokinlerin sekresyonunda artış⁸⁰ ile ilişkili bulunmuştur. Omental adiposit boyutu ile metabolik sendrom ve hepatik fibroz gelişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁸¹. 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 özelliğidir⁸². 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 yüksektir⁸⁴. Subkutan yağ dokunun venöz drenajı ise sistemik dolaşıma olmaktadır.

Tablo 1: 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	

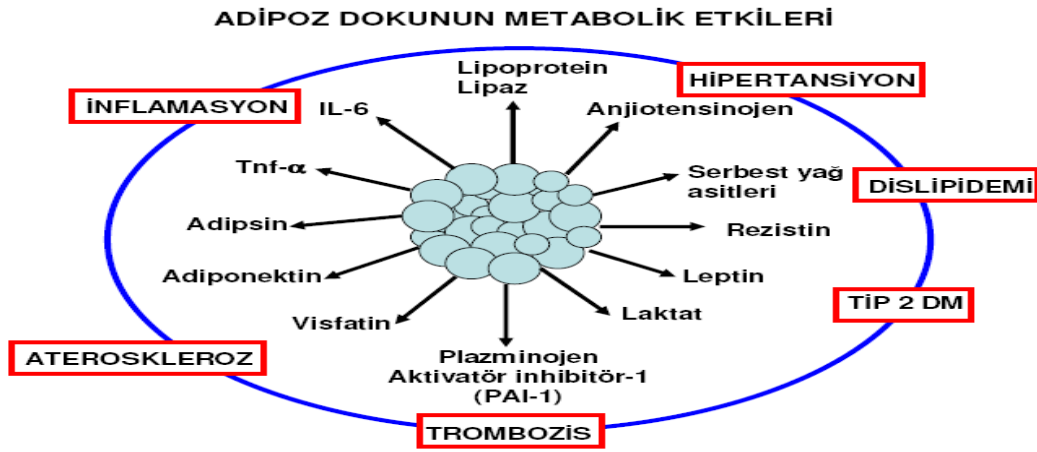
Viseral yağ doku alanı ile serum TG, VLDL-kol, total kolesterol, LDL-kol, ürik asit düzeyi ve açlık kan şekeri arasında pozitif, HDL-kol arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır⁸⁵. İntraperitoneal viseral yağ, omental ve mezenterik yağ dokusu olarak ikiye ayrılmıştır ve mezenterik yağ dokusunun metabolik sendrom ve insülin rezistansı gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmıştır⁸⁷.

3.3.1.2. Obezite ve Yağ Doku Dağılımı Arasındaki İlişki:

Epidemiyolojik çalışmalarda şiddetli obezite ile KVH ve serebrovasküler hastalıklardan (SVH) kaynaklı mortalite arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Orta derecede obezitede 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 bildirmiştir⁸⁸. 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, batin bölgesinde yağ toplanmasıdır ve android tip, erkek

tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visceral 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 eder⁹⁰.

Çeşitli çalışmalarda abdominal obezitenin metabolik süreçler üzerindeki zararlı etkilerini intraabdominal yağ depoları aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Örneğin oral glukoz tolerans testi sırasında saptanan glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile visceral yağ alanı arasında total ve subkutan yağ miktarından bağımsız olarak pozitif korelasyon saptanmıştır⁹⁰. Abdominal obezite glukoz-insülin homeostazındaki bozukluklara ek olarak, plazma TG düzeyinde artış ve HDL düzeyinde düşüş gibi lipoprotein-lipid metabolizma bozukluklarıyla da ilişkilidir⁹¹.



Şekil 2: Adipöz Dokunun Metabolik Etkileri.(Lancet 2005;365 ten modifiye edilmiştir.)

Günümüzde adipöz dokunun metabolik etkilerine aracılık eden ve adipöz doku stromal hücrelerden sentezlenen protein yapıları moleküllerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ortaya konmuştur. Bunlardan adiponektin ve leptinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ise araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir.

3.3.1.3. Adiponektin:

Adiponektin, özellikle yağ dokudan salınan, 244 aminoasitlik bir hormondur. Kanda 2-30 mg/L gibi yüksek düzeylerde bulunmaktadır ki bu leptin gibi hormonların 103 katına, tümör nekroz faktör-alfa ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerin de 106 katıdır.

Adiponektinin KC' den glukoz çıkışını baskılayarak ve kas dokusunda yağ asidi oksidasyonu arttırarak insülin sensitivitesini iyileştirdiği bilinmektedir. Çok sayıda prospektif çalışmada düşük adiponektin seviyelerinin insanlarda daha yüksek diyabet insidansı ile ilişkili olduğu^{93,94}

ve daha önemlisi plazma adiponektin seviyelerindeki azalmanın insülin sensitivitesindeki azalmayla paralel olduğu görülmüştür⁹⁶. Bu bulgu daha sonra çeşitli popülasyonlarda yüksek adiponektin düzeylerinin daha düşük tip 2 DM riski ile bağlantılı olduğunu gösteren 13 prospektif çalışmayı içeren bir metaanaliz ile desteklemiştir⁹⁵.

Yapılan bazı çalışmalarda insülin duyarlılığındaki etnik varyasyon, adiponektin seviyelerinde ki etnik varyasyon ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca adiponektin ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkinin etnik gruplar arasında değiştiği gösterilmiştir^{108,109}.

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 uyarmaktadır¹⁰¹. Hipoadiponektinemi periferik arterlerde endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Kardiyovasküler hastalık ile adiponektin ilişkisine gelince, 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 saptanmıştır¹¹⁰. 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 bulunmuştur¹¹¹. 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 saptanmıştır¹¹². Daha dikkat çekici biçimde, kronik kalp yetersizliği¹¹³ ve kronik böbrek yetersizliği¹¹⁴ gibi yüksek riskli gruplarda yüksek adiponektin düzeyleri mortalitede artış ile bağlantılıdır.

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 ilişkiyi sorumlu tutulmuştur. İkincisi yüksek riskli grupta periferik adiponektin rezistansı ve bu nedenle yüksek adiponektin seviyeleri olduğu ileri sürülmüş ancak kanıtlanmamıştır.

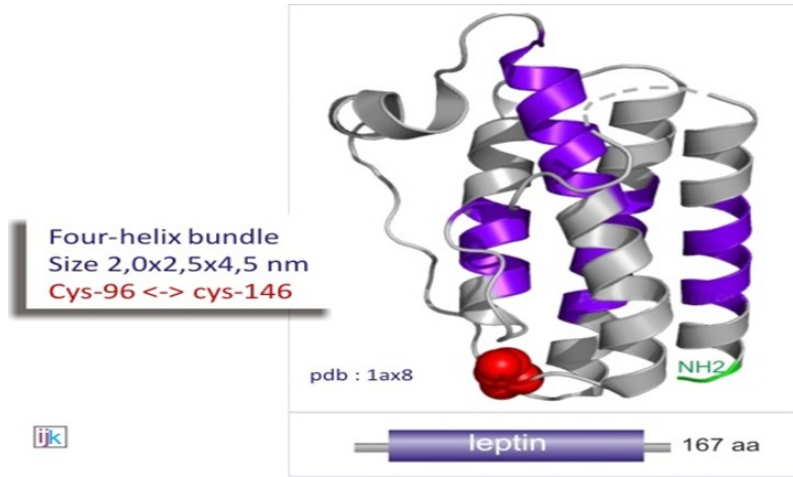
Anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'lı hastalarda serum adiponektin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir⁹⁷. Adiponektin seviyesi ile kararlı ve kararlı KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Pilz ve ark. yaptığı, kararlı anginalı

608, kararsız anginalı 378 hastayı kapsayan çalışmada, 2 grup arasında adiponektin seviyeleri arasında belirgin fark saptanmamıştır⁹⁸. Başka bir çalışmada ise kararsız anginalı hastalarda, kararlı angina ve kontrol grubuna göre belirgin daha düşük adiponektin düzeyleri saptanmıştır⁹⁹. 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 bulunmuştur¹⁰⁰ ve düşük adiponektin seviyelerinin kararsız KAH' lı hastalarda koroner plak zedelenebilirliğine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.

HT ile adiponektinin negatif korelasyonu çalışmalarda ortaya konmuştur^{102,103,104}. HT ile adiponektin arasındaki negatif korelasyon 4 farklı şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Birinci etken olarak 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.

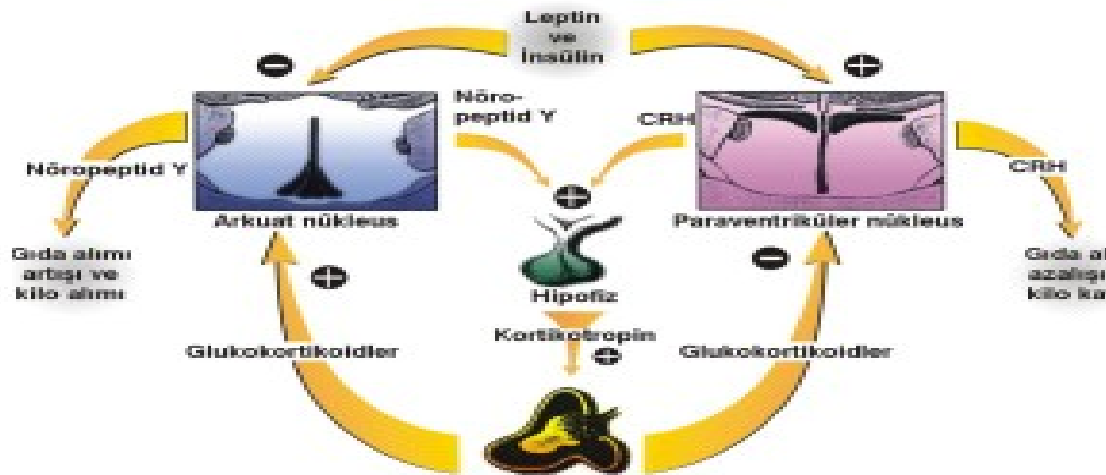
Mortalite çalışmalarına bakacak olursak elimizde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. The British Regional Heart çalışması (BRHS) ,bu konudaki en büyük çalışmalardan birisidir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan 60-79 yaş arası erkeklerde adiponektin ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın ana amacı adiponektinin KKY veya KVH olanlarda mı yoksa genel popülasyonda mı artmış KV mortalite ilişkili olduğunu araştırmaktır ve artmış adiponektinin genel popülasyonda da mortaliteyi belirlediği saptanmıştır¹⁰⁶. 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 saptanmamıştır¹⁰⁷.

3.3.1.4. Leptin



Şekil 3: leptin molekülünün yapısı

Leptin (leptos; yunanca: zayıf) , Zhang ve ekibi tarafından keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünüdür. Leptin hücrelere transmembran reseptörler aracılığı ile etki eder. Leptin reseptörlerinin 6 izoformu mevcuttur (Ob-Ra'dan Ob-Rf'ye kadar). Reseptörlerin ekstraselüler kısmı ortaktır (Ob-Re hariç), farklı olan intraselüler kısmın uzunluğudur. Ob-Rb (uzun izoform), Janus kinaz ailesinden (JAK) aktive tirozin kinazı aktive ederek etki gösterir. Tirozin kinaz aktive olduğunda STAT proteinleri fosforile olarak aktive olur ve hücre nükleusunda hedef genlerin ekspresyonuna yol açarlar. Diğer izoformlar JAK-STAT yolu yerine mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K) yollarını kullanırlar.



Şekil 4: 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.)

Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite faktörü olduğu, vücut ağırlığı ve yağ depolamasının kontrolünü nöropeptid Y yi baskılama aracılığı ile metabolizma hızını, termogenezi arttırarak ve iştahı baskılayarak yaptığı ileri sürülmüştü¹¹⁷. Diğer araştırma sonuçlarına göre leptin metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır¹⁷⁰. Leptin adipöz dokudaki adipositler tarafından sentezlenir ve kana salınır. İnsülinin leptin sentez ve sekresyonuna aracılık ettiği düşünülerek doyumluk hormonu olarak kabul edilmiştir ancak insanlarda yapılan in vivo çalışmalarda insülinin leptin konsantrasyonunun yükselmesinde akut bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir¹²¹. Sadece kronik olarak yüksek insülin seviyelerinin leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir¹²². Leptin seviyeleri obez ve kritik hasta grubunda insülin düzeyi ve insülin direnci parametreleri ile ilişkili bulunmuştur.

Fizyolojik plazma leptin konsantrasyonu 1-10 ng/ml veya yaklaşık 0,06-0,6 nM dir. Leptin sekresyonu beslenme esnasında belirgin şekilde baskılanmaktadır ancak bu etkinin mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. Beyaz adipöz dokunun leptinin majör kaynağı olduğu düşünülmekteydi ancak diğer organ sistemleri ile yapılan çalışmalarda leptinin çok çeşitli bölgelerden üretildiği (başta kahverengi yağ dokusu, plasenta, overler, ratlarda mide fundusu, iskelet kası, hipofiz glandı, insan ve fare yenidoğanında kenik iliği, fare ve tavuk karaciğerinde, rodentlerde epididimal doku ve perirenal yağ dokusunda) ve çeşitli fonksiyonlarının bulunduğu gösterilmiştir^{124,136}.

Leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25 dakika¹³⁴ sıçanda 3 ile 10 dakika arası¹³⁵ farelerde ise 1-3 saat arasındadır¹³⁷. Leptin plazma konsantrasyonu sabit değildir ancak sirkadian varyasyon göstermektedir. Seviyeler öğleden sonra yükselmeye başlar ve gece yarısından sonra pik yaparak ve gün doğumuna doğru en alt seviyelere iner. Rodent ve insanlarda leptin büyük ölçüde böbrekler tarafından ve karaciğer gibi diğer splanknik organlar tarafından atılır¹³⁸.

a) Leptin ve endokrin sistem

Bir tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji regülasyonu dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin varlığının bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, burada salgılandığını ve bu

hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Leptin ekspresyonu sadece adipöz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleitropik etkiler yapar. Leptinin kan konsantrasyonunun vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olduğu biliniyor. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür¹⁷⁸.

Leptin yaşamın farklı dönemlerinde de kendini gösterir. Örneğin overlerde sentez edilir oosit tarafından taşınır ve gebeliğin son ayında plasenta ve fötüs tarafından da sentez edilir. Bunun anne ve fetus arası beslenme sinyallerinin iletiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir^{130,139}. Laktasyondaki meme bezleri tarafından yapılır ve yeni doğan bu şekilde anne sütünden leptin alır¹⁴⁰.

İnsülin enerji homeostazının önemli bir düzenleyicisidir. Periferik dokularda glukoz, serbest yağ asidi ve aminoasit alımını stimüle eder, anabolizan rol üstlenir. İnsülin, beyaz yağ dokuda hücrese düzeyde direkt etkiyle leptin gen ekspresyonunu ve leptin sentezini artırır¹⁴¹. 1996'da pankreas beta adacık hücrelerinde leptin reseptörlerinin varlığı ortaya konup bu sayede insülin sentezini direkt etkileyebileceği düşünülmüştür¹⁴². Leptin ayrıca iskelet kası seviyesinde insülin sinyalini inhibe ederek insülin direncine, azalmış glukoz alımına ve glikojen depolamanın durmasına neden olur. Bu yolun yanı sıra direkt olarak kas hücresinde 5' AMP protein kinazı aktive ederek yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder¹⁴³.

Leptinin fare karaciğerinde insülinin bazı reseptör etkilerini zayıflatarak insülinin bazı etkilerini antagonize ettiği (örneğin glikojen depolama) gösterilmiştir¹⁴⁴. Ayrıca leptin, kas hücresinde insülin aracılı yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonuna engel olmaktadır¹⁴⁵. Hücre içi enerji deposu göstergelerinden artmış glukozamin seviyeleri de leptin ekspresyonunu artırır¹²⁸.

Leptinin tüm bu etkilerine bağlı olarak insülin direnci ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki leptinin yüksek seviyeleri BMI'nden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilidir¹⁴⁷.

Glukokortikoid sekresyonu normal yemek zamanlarında, streste, Cushing hastalığı gibi patolojik durumlarda, ekzojen steroid alımı gibi durumlarda artarak leptin gen ekspresyonunu ve sekresyonunu arttırlar¹⁴⁸.

Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Büyüme hormonu eksikliği vücut yağ oranı

artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birlikte^{149,151}. Büyüme hormonu tedavisi akut olarak plazma leptin konsantrasyonlarını etkilemese de uzun sürede vücut yağ oranını ve leptin konsantrasyonunu düşürür¹⁵³. Plazma leptin seviyelerindeki düşüş uygulanmış olan büyüme hormonu tedavisinin başarısının bir markırı olabilir¹⁵⁴.

Leptinin, büyüme hormonu üzerine bir etkisinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili ve birbiri ile çelişen iki görüş bulunmaktadır. Bunlardan birine göre leptin muhtemelen büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder çünkü leptin rezistansı bu etkiyi azaltmaktadır¹⁵⁵, diğerine göre ise leptin büyüme hormonu sekresyonunu inhibe etmekte böylece obez bireylerde düşük büyüme hormonu sekresyonu gelişmektedir¹⁵⁶.

b) Leptin, inflamasyon ve immün sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır.

Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, tümör nekroz faktörü-alfa-TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir¹⁵⁸.

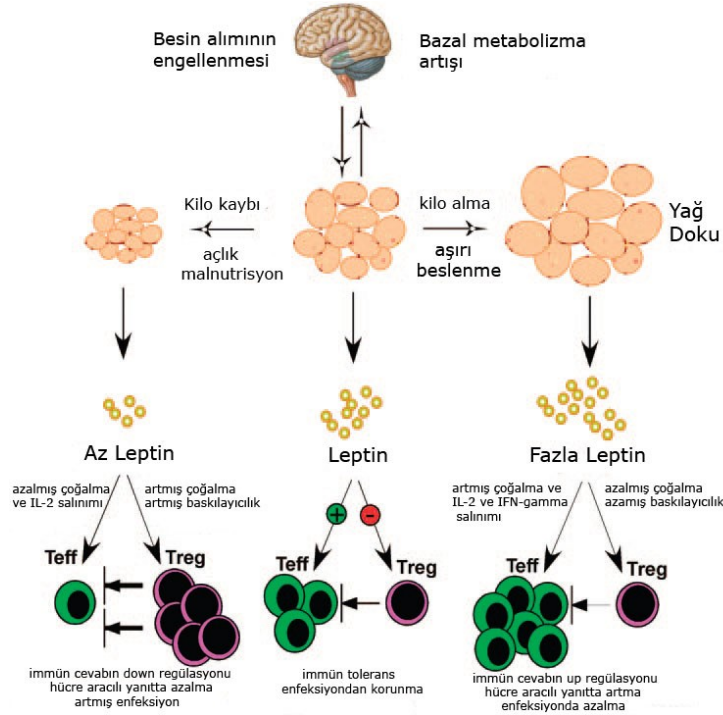
Sitokin olarak timik homeostazı ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1 (TH1) hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar¹⁶⁰.

Leptinin lökosit sentezi üzerine stimüle edici etkisinin yanı sıra, eritropoietinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır.

Leptin yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır, eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır. Leptin eksikliği veya leptin reseptör eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre

yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir¹⁶¹.

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır¹⁶².



Şekil 5. Leptin ve immün sistem ilişkisi

c) Leptinin kemik oluşumu üzerine etkileri

Leptin kemik iliğindeki adipositlerden onları adipöz doku adipositlerinden farklı kılan regülasyonla sekrete edilmekte¹⁶³ ve hematopoesis, osteogenesis'te destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır. Leptin kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastlara diferansiyasyonunda rol oynamaktadır. Aynı zamanda hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etki de göstermektedir¹⁶⁴.

d) Leptin obezite ilişkisinde leptin direncinin rolü

Obezitede yüksek leptin seviyeleri buna hipotalamik dirençle birlikte enerji balansını korumada başarılı değildir¹⁶⁵. Leptinin obezlerde etkili olamamasının nedeni kendisine karşı ortaya çıkan dirençtir.

Leptine direnç sendromunun klasik nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyondaki bir bozukluktur. Leptin etkili olmak için kan beyin bariyerini geçmek zorunda ve bu geçiş satüre olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki bir bozukluk leptine direncine yol açar. Hipotalamus düzeyinde iletiye direnç ise ek bir direnç mekanizmasıdır. İnsan ve hayvan deneylerinden elde edilen bulgular, obezitenin temel nedeninin, serum leptininin kan beyin bariyerinden transportundaki bozukluklardan kaynaklandığını ortaya koymuştur¹⁶⁷.

e) Leptin ve üreme sistemi

İnsan plasentası leptini sentezleyip fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya salgılar¹³⁰. Plasental leptinin anjiogenez, büyüme, immunomodulasyon gibi etkileri olduğu düşünülmektedir¹³⁹. Leptin aynı zamanda matür ovaryan folikülde üretilir ve oosite doğru yönelir¹⁶⁹. Leptin hormonunun metabolik etkilerinin yanında üreme ile olan ilişkisi son zamanlarda yoğun araştırmalara sahne olmaktadır. Üreme sistemi ile olan bağlantılarını inceleyen ilk çalışmalar leptin eksikliği olan ob/ob farelerindeki çalışmalardır. Bu fareler seksüel olgunluğa erişemezler ve infertildirler. Üreme ve gonadotropin hormon seviyeleri de düşüktür. Fakat leptin uygulaması sterilitiyi ortadan kaldırır¹⁷⁰. Leptin hamilelik ve laktasyon esnasında plasenta ve meme bezlerindeki sekretuar epitelyal hücreler tarafından üretilerek ve maternal sütün özellikle lipid fraksiyonuna geçer ve buradaki fonksiyonlarda rol oynar¹⁷³.

Embriyonik gelişim ve trofoblast invazyonu esnasında ise bu küçük protein overler, desidua ve matür oosite bulunmaktadır.

Kadın ve erkeklerde leptin düzeylerinin farklı seviyelerde olması nedeniyle adipöz doku ve üreme sistemi arasındaki etkileşimin farklı cinsiyetlerde androjenik ve östrojenik hormonlar aracılığı ile farklı yollarla oluşabileceği öne sürülüyor¹⁷⁴. Kadınlardaki leptin konsantrasyonu genellikle erkeklerden daha fazladır¹⁷⁴. Kadınlardaki leptin seviyeleri menstrüel siklus esnasında değişim göstermektedir. Leptin seviyeleri ovülasyonda en yüksek seviyelere çıkmakta, luteal fazda yüksek kalmakta ve mestruasyondan önce düşmektedir¹⁷⁶.

Erkeklerde plazma leptin seviyeleri kan testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır, bu da leptin ekspresyonuna testosteronun negatif etkisi olarak düşünülebilir¹⁷⁸.

Yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı olarak erkeklerdeki leptin seviyesinde artma oluşur, kadınlarda ise menapoz sonrası leptin seviyelerinde azalma meydana gelmektedir¹⁷⁹.

f) Leptin ve kardiyovasküler sistem

Obezite ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki bağlantıyı inceleyen araştırmacılar leptinin bu konuda çok önemli rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bu leptinin platelet agregasyonu, arteryel tromboz formasyonu, kan basıncı üzerine olan etkisi ve inflamatuvar vasküler yanıt gibi etkileri aracılığıyla olabilir¹⁸⁵.

Obezlerde yüksek leptin seviyeleri aterosklerotik süreçte yer alan, dolaşım fonksiyonunun bir göstergesi olan arteryel genişleyebilirliğin yetersiz oluşu diğer bir ifade ile arter duvarı katılığının artışı ile ilişkilendirilmiştir¹⁹¹. Ayrıca birçok araştırmacı leptinin ayrı bir reseptör mekanizması aracılığı ile anjiogenezi başlattığını, osteoblastik diferansiasyonu düzenlediğini, vasküler hücrelerde kalsifikasyonu arttırdığını ve protrombotik trombosit agregasyonunu arttırdığını göstermişlerdir^{188,189,190}. Dahası obezlerde protrombotik faktörlerin (fibrinojen, von Willenbrand faktör, faktör VII ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1) plazma seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Protrombotik faktör seviyeleri ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyeleri de; leptin seviyeleri ve yağ doku kompozisyonu ile direkt ilişkili bulunmuştur¹⁹². Aynı başlıklarda değinilen daha pek çok mekanizma leptinin kardiyovasküler riske etkisi ile ilişkilidir.

Leptinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu etkisi de kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabilir, kalpte leptin reseptörlerinin varlığı, leptinin kardiyak fonksiyonun direkt modülasyonunda etkili olduğunun göstergesi olabilir. Leptinin kardiyovasküler homeostaz üzerinde aterojenik, trombotik ve anjiiojenik etkileri mevcuttur²⁰⁶. Ayrıca leptin oksidatif strese neden olan vasküler inflamasyonu uyararak ve düz kas hücre hipertrofisine yol açarak tip 2 DM, HT, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişiminde rol oynayabilir^{205,207,208}. İştah ve metabolizmaya etkilerinin yanı sıra hipotalamusta sempatik sinir sistemi aktivasyonuna etki ederek kan basıncını arttırıcı etki gösterir²⁰⁹. İleri kalp yetmezlikli hastalarda plazma leptin ve reseptör seviyeleri yüksekliğinin kardiyak kaşeksiye yol açan katabolik sürecin gelişimi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir¹⁹⁴. Obezitenin ayrıca vasküler kompliyansı azalttığı bilinmektedir²¹⁰. Vasküler stiffnessda artışın kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun dönem etkileri ise kan akımına direnci arttırıp kardiyovasküler işi arttırmak ve böylece sol ventrikül hipertrofisine yol açarak kardiyovasküler olay riskini arttırmaktır²¹¹.

Leptinin potansiyel yararlı etkilerini destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Momin ve ark.ları KAH' lı hastalarda leptinin endotelden bağımsız olarak vazodilatör etkilerinin olduğunu göstermişlerdir³⁰². Bununla tutarlı olarak farklı çalışmalarda leptinin uyardığı koroner arter vazodilatasyonu ve aortik endotelial hücreler de endotelial NO üretiminin

uyarılması gibi muhtemelen yararlı kardiyoprotektif etkiler gösterilmiştir²¹⁴. Ayrıca leptin insan endotelial progenitör hücreleri uyarmakta ve anjiogenezi teşvik etmekte³⁰³, muhtemelen PPAR- α ekspresyonunu artırarak lipid birikimi ve lipotoksisiteye karşı koruma sağlamaktadır. Erken reperfüzyonda ekzojen leptinin infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir²⁹⁸. Bir başka çalışmada da leptinin myokardiyal hasarlanmayla ilişkili kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliğine karşı koruyucu ve yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁸⁶. McGaffin ve ark. da artmış leptin düzeyinin kardiyak apoptozisi sınırlandırdığını gösterip artmış leptin düzeyinin MI sonrası morbidite ve mortalitede azalmaya neden olabileceğini öne sürmüştür²⁹⁹. Leptinin bu yararlı etkilerine karşılık çeşitli çalışmalarda olumsuz KV sonuçlarıyla ilişkili bulunması çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan birincisi leptinin KVS üzerindeki geniş etki spektrumudur. İkinci olarak leptinin düzey ilişkili etkileridir. İn vitro çalışmalarda leptinin düşük dozdaki etkisinin yüksek dozlardaki etkisinin tam tersi olduğu gösterilmiştir²⁰⁴. Son olarak selektif leptin rezistansı da leptinin karmaşık etkilerinden sorumlu tutulmaktadır.

Leptinin klinik kardiyovasküler riskle ilişkisine kısaca baktığımızda; günümüze kadar pek çok çalışmada serum leptin seviyeleri ile inme¹⁹³, kronik kalp yetmezliği^{194,195}, akut myokard infarktüsü¹⁹⁶, koroner kalp hastalığı¹⁹⁷ ve sol ventrikül hipertrofinin¹⁹⁷ ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaların pek çoğu yağ dokudaki farklılıklar göz önüne alınarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir ancak sonuçlar hala uniform olmamakla birlikte leptin seviyeleri bazı klinik çalışmalarda prelinik ateroskleroz ile ilişkili bulunup bazılarında bulunmamıştır. Tersine ilişki bulmayan çalışmalar^{198,199,200,201} yanısıra düşük doz leptinin diabetlilerde²⁰², kronik böbrek hastalığı olanlarda²⁰³ ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda²⁰⁴ kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığını raporlayan çalışmalar da mevcuttur. The Heart and Soul Çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan erkek hasta grubu değerlendirilmiş olup BMI normal olanlarda leptinin düşük düzeyinin KV mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş olup BMI yüksek olanlarda bu etki gösterilememiştir. Araştırmacılar bu durumu BMI yüksek hasta grubunda leptin direnci varlığı ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir²⁰⁴.

Şekil 6: 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 O₂ 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 lipotoksisitede↓

f.1. Leptinin proaterojenik etki mekanizmaları

1. Endotelial disfonksiyon

Endotelial disfonksiyon; asetilkolin gibi endotel bağımlı vazodilatörlere bozulmuş yanıt olarak tanımlanır. Ayrıca NO tarafından düzenlenen antiplatelet, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve profibrinolitik etkinin kaybı ile karakterizedir²¹². Disfonksiyone endotelium ise aterosklerotik plak gelişimine yol açar.

Endotelial hücrelerde fonksiyonel leptin reseptörleri tanımlanmıştır. In vitro çalışmalarda yüksek leptin konsantrasyonları endotelium bağımlı NO aracılı vazorelaksasyonla ilişkili bulunmuştur^{213,214}. Bununla uyumlu olarak akut olarak farmakolojik dozda leptin verildiğinde NO metabolitlerinin ve onun sekonder mesajcısı cGMP konsantrasyonlarında artış saptanmıştır²¹⁵. Aksine in vivo çalışmalar leptinin indüklediği NO ayırımına izin vermemiştir ve bazı çalışmalarda leptinin nonvasküler dokulardan NO üretimini indüklediği öne sürülmüştür²¹⁶. Ek olarak leptin uyarılabilir NO sentazı (iNOS) upregüle edebilir ve iNOS tarafından üretilen çok miktarda NO endotelial fonksiyonu bozarak oksidatif stresle aterojenik etki yapabilir²¹⁸. Diğer yandan obezlerdeki patofizyolojik leptin konsantrasyonlarının asetilkolinin indüklediği NO bağımlı vazorelaksasyonu bozduğu in vivo ve in vitro gösterilmiştir²¹⁹. Endotelial disfonksiyonu olan ob/ob farelerde endotel fonksiyonunun leptin replasman tedavisi ile iyileştiği gösterilmiştir²²⁰.

Pek çok çalışma, insanlarda da leptinin endotel disfonksiyonu ve endotel hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, sağlıklı obez erkeklerde yapılan bir çalışmada leptinin düşük seviyeleri adenosin aracılı (NO bağımsız) koroner vazorelaksasyonla ilişkili bulunmuştur²²¹. Obez kadınlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise endotelial hasarın 2 belirteci olan plazma eriyebilir trombomodulin (sTM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) seviyeleri leptin ile pozitif korele ve bu pozitif korelasyonun insülin sensitivitesinden, CRP

düzeyinden , BMI'nden ve bel-kalça oranından bağımsız olduğu saptanmıştır²²². Ek olarak aynı çalışmada kilo kaybı programında olanlarda leptin seviyelerinin düşüşü ile korele olarak plazma sTM ve VCAM-1 seviyeleri de azalmıştır²²².

Koroner anjioplasti sonrası restenoz gelişen hastalarda ise NO üretimi leptin seviyeleri ile negatif korele bulunmuştur²²⁴. Bu bulguların tersine sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada endotel fonksiyonu ve leptin arasında ilişki saptanmamıştır²²⁵. Benzer olarak sağlıklı adolesanlarda yapılan bir çalışmada plazma leptin ile NO aracılı brakial arter dilatasyonu arasında ilişki saptanmamıştır²²⁶. Normolipidemik obez kadınlarda yapılan bir çalışmada da benzer şekilde ilişki saptanmamıştır²²⁷. Görüldüğü üzere leptinin endotelial fonksiyon üzerine bugüne kadar elimizde olan bulgular çelişkili olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

2. Vasküler duvarda lipid metabolizması üzerine olan etkisi

Leptinin insan ve fare kültürlerinde makrofajlarda lipoprotein lipaz (LPL) sekresyonunu stimule ettiği gösterilmiştir²²⁸. VLDL ve şilomikronların metabolizmasında rol oynayan endotele bağlı LPL' in aksine, makrofaj kaynaklı LPL subendotelial alanda lipoprotein birikimine yol açarak proaterojenik etki gösterir. Özellikle yüksek glukoz konsantrasyonlarında leptin, köpük hücrelerde kolesterol esterlerinin birikimini artırır²²⁹. Bu etkinin nedeni kolesterol esterazın downregülasyonu ve açıl KoA: kolesterol açıltransferazın upregülasyonudur. Tersine normoglisemik durumlarda leptin makrofajları kolesterol yüklenmesinden koruyucu etki gösterir²³⁰. Bu çalışmalar göstermiştir ki leptin özellikle diabetik hastalarda lokal kolesterol dengesinde istenmeyen etkilere neden olmaktadır.

Pek çok çalışmada gösterilmiştir ki leptin; HDL kolesterol ve /veya apolipoprotein AI seviyeleri ile negatif koreledir²³¹. Pek çok önemli çalışma göstermiştir ki, leptin hepatik HDL klirensini tetikleyerek plazma HDL seviyelerini düşürmektedir²³⁴. Böylece leptin HDL' yi düşürerek periferik dokulardan kolesterol taşınmasını bozabilmektedir.

3. Leptinin proinflamatuvar etkisi

Vasküler duvarda inflamatuvar reaksiyon ateroskleroz gelişiminde ve plak destabilizasyonu, rüptüründe önemli rol oynamaktadır⁷⁰. Sonuç olarak, sistemik inflamasyon belirteçleri (CRP gibi), kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörleridir²³⁸.

Plazma leptin seviyeleri akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A protein ile normal kilolu ve obezlerde ilişkili bulunmuştur^{240,241}. İlginç olarak BMI <25 olan kişilerde CRP leptinle

korele olup BMI ile korele saptanmamıştır²⁴⁰. Normal kilolu kişilerde akut eksojen leptin verildiğinde CRP seviyelerinde belirgin artış saptanırken obezlerde ise sadece hafif artış saptanmıştır. Bu bulgu obezlerin leptinin proinflamatuvar etkisine dirençli olduğunu işaret ediyor olabilir. Kilo kaybı sırasında plazma leptinde düşüş ise CRP düşüşü ile koreledir²⁴².

4. Oksidatif stres ve plazma proteinlerinin oksidatif modifikasyonu

Oksidatif stres, plazma proteinlerinin oksidatif modifikasyonu aterogeneizde önemli rol oynamaktadır²⁴³. Son yapılan insan ve hayvan çalışmaları göstermiştir ki obezite; HL, DM, hiperinsülinemi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik low grade oksidatif stresle ilişkilidir²⁴⁵. Leptinin obezitedeki prooksidan rolü ile ilgili bilgiler ise kısıtlıdır.

Ob/ob farelerde bozulmuş antioksidan etkiden sorumlu olan katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimlerinin azalmış aktivitelerinde leptin tedavisi ile düzelme saptanmıştır²⁴⁶. Bozulmuş antioksidan koruma, glutatyon peroksidaz aktivitesinde düşüş ve eritrosit süperoksit dismutaz aktivitesinde düşüş, konjenital leptin eksikliği olan bir Türk ailede tanımlanmıştır²⁴⁷. Ancak bu hastalarda leptin tedavisinin etkisi çalışılmamıştır.

Kutlu ve ark. Yaptığı bir çalışmada 5 gün boyunca günde 1.2 mg leptin verilen farelerin beyin hücrelerinde lipid peroksid seviyeleri artmış, glutatyon seviyeleri azalmış bulunmuştur²⁴⁸.

Fare kardiyomyositleri üzerinde yapılan bir çalışmada leptinin NADPH oksidaz protein ekspresyon ve aktivitesini arttırarak serbest oksijen radikallerini arttırdığı ortaya konmuştur. Bu etkinin endotelin reseptör antagonistleri ile zayıflatıldığı da gösterilmiştir²⁴⁹.

İnsanlarda yapılan 2 çalışmada oksidatif stres ve leptin ilişkisi ortaya konmuştur. Porreca ve ark. 60 sağlıklı postmenopozal kadında okside LDL ile plazma leptin seviyeleri arasında belirgin korelasyon saptamışlardır²⁵⁰. 12 haftalık kilo verme programı ile leptinde düşüşle birlikte okside LDL seviyesinde azalma da saptanmıştır. 259 adet Japonya kökenli Amerikalıda yapılan bir çalışmada izoprostanların üriner atılımı leptin seviyesi ile korele bulunmuştur. Bu ilişki yaş, cinsiyet ve sigara faktörleri düzeltilindiğinde anlamını korumuştur²⁵¹.

5. Leptin ve paraoksonaz

Paraoksonaz 1 (PON1) hepatositlerde sentez edilip dolaşıma sekrete edilen ve HDL ile taşınan enzimdir. Önceleri paraoksonu, organofosfatı parçalayan enzim olarak bilinirken günümüzde homosistein tiolaktonu hidrolize ederek ve plazma lipoproteinlerini oksidatif modifikasyondan koruyarak ateroskleroza karşı korumada önemli role sahip olduğu

bilinmektedir²⁵². Prospektif insan çalışmalarında düşük PON1 aktivitesinin akut kardiyovasküler olayları öngördüğü gösterilmiştir²⁵⁴. Obez kadınlarda ise PON1 aktivitesi, normal kilolulara göre deprese bulunmuştur ve leptin düzeyi ile de ters ilişkilidir²⁵⁵. Ek olarak gastrik banding uygulanan 40 morbid obez hastada operasyon sonrası plazma leptin seviyelerinin düşüşü ile beraber PON1 aktivitesinde artış saptanmıştır²⁵⁶. Bu bulgular insanlarda hiperleptineminin PON1 eksikliğine yol açtığını gösteriyor olabilir.

6. Platelet aktivitesi ve hemostazis

Nakata ve ark. Leptin reseptörünün uzun izoformunu insan trombositlerinde göstermiştir²⁵⁷. Leptinin kendisi platelet fonksiyonunu etkilemezken ADP aracılı trombosit agregasyonunda artışa neden olduğu bulunmuştur (leptin >30 ng/ml iken). Bu çalışma leptinin suprafizyolojik dozlarda platelet hiperagregasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Benzer bulgular Corsonello ve ark. tarafından da ortaya konmuştur²⁵⁸. İn vivo çalışmalar ise leptinin protrombotik etkisini destekleyici bulgular ortaya koymuştur. Ob/ob ve db/db farelerde wild tiplere oranla FeCl₃ ile karotid arter hasarı sonrası bozulmuş trombüs formasyonu izlenmiştir¹⁸⁵. Endojen leptinin insan hemostazındaki etkisi hakkında bilinenler ise azdır. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 44 obez kadında yapılan bir çalışmada plazma leptin seviyesi 11-dehidro-tromboksan B2 (tromboksan A2 metaboliti) nin idrarda atılımı ile ilişkili bulunmuştur²⁶⁰. Kalori kısıtlaması ise leptin seviyesini düşürür ve azalmış platelet aktivitesi ile ilişkilidir²⁶¹. Ayrıca iskemik kalp hastalığı olan erkeklerde fibrinolizin endojen inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) konsantrasyonu leptin ile pozitif korele bulunmuştur²⁶². Premenopozal kadınlarda da vücut yağ kitlesi ve insülin sensitivitesinden bağımsız olarak leptin ve PAI-1 düzeyleri pozitif korele saptanmıştır²⁶³. Health Professionals Follow Up çalışmasında leptin ve vWF ile ilişkili saptanmıştır²⁶⁴. İsveç popülasyonu tabanlı bir çalışmada leptin plazma fibrinojen ve PAI-1 ile pozitif korele, tissue plazminojen aktivatör (tPA) ile negatif korele bulunmuştur²⁶⁵. Son dönem böbrek yetmezlikli , periton diyalizi uygulanan hastalarda leptin ristosetin aracılı platelet agregasyonu ile ilişkili bulunmuştur²²³. Ayrıca koagülasyonun 2 inhibitörü olan protein C ve tissue factor pathway inhibitör (TFPI) leptin ile negatif koreledir²²³. Tüm bunlar leptinin sadece platelet hiperaktivitesine yol açmadığını ayrıca metabolik sendromda görülen koagülasyon-fibrinoliz dengesinde istenmeyen bozulmalara neden olabileceğini göstermektedir.

7. Vasküler düz kas hücreleri

Odab ve ark. vasküler düz kas hücrelerinde leptin reseptörlerini tanımlamışlardır ve in vitro leptin konsantrasyonu bağımlı migrasyon ve proliferasyonu fare torasik aortasında göstermişlerdir²⁶⁶. İnsan aortik vasküler düz kas hücrelerinde de leptinin proliferatif etkisi gösterilmiştir²⁶⁷. Ek olarak leptin protein /DNA oranını arttırarak vasküler düz kas hücre hipertrofisine neden olmaktadır²⁶⁸. Ayrıca leptin insan vasküler düz kas hücrelerinden matrix metalloproteinazların ekspresyonunu stimüle ederek²⁶⁷ mediadan intimaya hücre göçünde ve plak rüptüründe önemli rol oynar²⁶⁹. Leptin ayrıca endotelin-1 sentez ve sekresyonunu arttırarak mitojenik rol üstlenir²⁷⁰.

Transforming growth faktör ise leptinin diğer bir proaterojenik etkisinden sorumlu moleküldür. Leptin endotelial hücrelerden TGF sentezini stimüle eder²⁰⁵ ve plazma leptin seviyesi hipertansif hastalarda TGF seviyeleri ile koreledir²⁷². TGF ün aterogenezdaki rolü kesin değildir. Ancak unstabil plaklarda TGF nin azalmış olduğu gösterilmiştir²⁷³. Son olarak leptin osteoblastik diferansiasyonu uyararak ve hidroksiapatit üretimine yol açarak vasküler hücre kalsifikasyonunda rol oynamaktadır²⁷⁴.

f.2. Klinik çalışmalarda ateroskleroz risk faktörü olarak leptin:

İlk olarak Sodeberg ve ark. MI geçirmiş kişilerde , normal kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmiştir¹⁹⁶. Ek olarak leptinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak MI için öngördürücü olduğu belirlenmiştir²⁶². Ayrıca hipertansif kadın ve erkeklerde yapılan bir çalışmada da MI için bağımsız öngördürücü olduğu ortaya konmuştur²⁷⁵. Prematür MI için aile öyküsü olanlarda ise olmayanlara oranla leptin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır²⁷⁶.

Bugüne kadar leptinin insanlardaki proaterojenik rolünü ortaya koyan en inandırıcı kanıt WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasından elde edilmiştir . WOSCOPS hiperkolesterolemili erkeklerde pravastatinin iskemik kalp hastalığının primer korumasındaki etkisini araştırmak üzere dizayn edilen prospektif bir çalışmadır. 1000 den fazla olgunun 5 yıllık takibinde yüksek plazma leptin seviyesinin akut kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu ortaya konmuştur¹⁹⁷. Grup bazal leptin seviyelerine göre bölündüğünde en az leptin seviyesine göre en üstte bulunan grubun kardiyovasküler riskinin 2 kat artmış olduğu da ortaya konmuştur. Leptin, BMI, lipidlerde, glukoz ve CRP düzeylerinde düzeltme yapıldıktan sonra da hala önemli öngördürücü olarak kalmıştır. Wolk ve ark. 382 nondiyabetik , anjiyografi ile konfirme edilmiş koroner arter stenozu (%60 unstabil angina ile beraber, %40 stabil angina ile beraber) bulunan hasta grubunda leptin düzeyi ve koroner olay ilişkisini incelemişlerdir²⁷⁷. Bazal leptin seviyeleri ölçülüp, hastalar 4 yıllık izleme alınmıştır.

Yüksek leptin seviyesi birleşik son noktalarda (kardiak ölüm, yeni MI, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı ve serebrovasküler olay) artışla ilişkili bulunmuştur. Daha önemlisi çok değişkenli analizde sadece leptin ve koroner arter darlığı %50 den fazla olmak kardiyovasküler olaylar için bağımsız öngördürücü olarak bulunmuştur. Sonunda Piatti ve ark. koroner anjioplasti sonrası restenoz gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla daha yüksek leptin seviyeleri gözlemlemiştir²²⁴.

Sattar ve ark. nın yaptıkları çalışmada KAH riski ile leptin arasında saptanan orta dereceli ilişkinin, BMI açısından düzeltme yapıldığında anlamlılığı azalmıştır⁸³.

5 yıllık takibi olan Quebec Cardiovascular Study 'de ise tersine leptinin iskemik kalp hastalığını öngördürmediği gösterilmiştir¹⁹⁹. Ancak bu çalışma WOSCOPS a oranla küçük (86 vaka ve 95 kontrol) ve farklı son noktalar (efor anjinası, akut koroner yetmezlik, nonfatal MI ve kardiak ölüm) içermektedir. Muhtemelen leptin daha sert son noktalar (stabil anjina yerine akut koroner sendrom) için daha önemli bir öngördürücüdür. Bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz toleransı ve tip 2 DM olan 207 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ise 7 yıllık izlemde düşük plazma leptin seviyeleri kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur²⁰². Benzer şekilde düşük leptinin KV mortaliteyi arttırdığını gösteren KBY'lilerde²⁰³, stabil koroner arter hastalığı olanlarda²⁰⁴ çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan the Heart and Soul Çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan erkek hasta grubu değerlendirilmiş olup BMI normal olanlarda leptinin düşük düzeyinin KV mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş olup BMI yüksek olanlarda bu etki gösterilememiştir. Araştırmacılar bu durumu BMI yüksek hasta grubunda leptin direnci varlığı ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir²⁰⁴.

Leptin hemorajik ve iskemik inme için bağımsız bir ön gördürücüdür^{193,279}. Akut inme ile hastaneye başvuranlarda kontrol grubuna göre leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur²⁸⁰. Ancak bu yüksekliğin akut faz yanıtı sekonder olabileceği belirtilmiştir (tıpkı akut MI da gözlenen benzer leptin dalgalanması gibi)²⁸¹.

120 normal kilolu ve obez ancak DM, HL, HT ve aterosklerozun klinik bulgusu olmayan bireylerde yapılan bir çalışmada leptin ile subklinik ateroskleroz belirteci olan karotid intima media kalınlığı belirgin ilişkili bulunmuştur²⁸². Bunun tersine 403 yaşlı iskemik kalp hastalığı olmayan erkek grubunda leptin ve karotid intima media kalınlığı arası ilişki saptanmamıştır²²⁷. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada²⁸³ tip 2 DM olup aterosklerozun klinik bulguları olmayan hasta grubunda leptin seviyesi ile koroner kalsifikasyon belirgin ilişkili bulunmuştur. Bunların sonucu olarak leptin ve aterosklerozun prelinik belirteçleri arası ilişki hala çelişkilidir.

Azalmış vasküler kompliyans (artmış arteryel katılık) ateroskleroz gelişimini öngördürür ve obezlerde bu bulgular gözlenmiştir²¹¹. Son olarak valvular aort stenozu olan bir hasta grubunda yapılan çalışmada plazma leptin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur²⁷¹.

Kardiak hastalarda çoğunlukla kullanılan statinler²⁸⁴, fibratlar²⁸⁵ ve tiazolidinedionlar²⁸⁶ leptin üretimini azaltırlar. Balık yağından zengin beslenenlerde de plazma leptin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir²⁸⁷.

f.3. Leptinin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi

Leptin ve sigara:

Nikotin leptin ve reseptörleri üzerine başta ekspresyonlarını etkilemek üzere pek çok kompleks etki ile etki eder. Dahası nikotin aracılı katekolamin deşarjını artırır³⁰⁰. Ayrıca nikotinin plazma leptin konsantrasyonu ve leptin mRNA'sını downregüle edici etkisi gösterilmiştir. Diğer yandan uzun dönem nikotin tüketiminin farelerde OB-Rb mRNA ve OB-R mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir³⁰¹. İnsan çalışmalarında ise sigara içenlerde içmeyenlere göre leptin seviyesi daha düşük saptanmıştır⁵². Sigara içenlerde kilo kaybının leptin konsantrasyonundaki değişimlerle ilişkili olduğu, benzer olarak sigara bırakılmasından sonra kilo alımının, nikotin aracılı leptin konsantrasyonundaki değişimlere bağlı olduğu da gözlemlenmiştir⁵².

Leptin ve Diabetes Mellitus:

Pek çok çalışmada leptinin, diabet gelişiminin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir^{147,207}. Mauritan toplumunda yapılan bir çalışmada yüksek leptin seviyeleri erkeklerde DM gelişimi ile ilişkili bulunmuştur, kadınlarda bu ilişki saptanmamıştır³⁰⁵. Wannamethee ve arkadaşlarının nondiabetik beyaz erkeklerde yaptıkları prospektif bir çalışmada, 5 yıllık izlemde yüksek leptin düzeyleri diabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur³⁰⁴.

Leptin ve hipertansiyon:

Deneyisel modellerde akut ve kronik hiperleptineminin periferik vasküler sistem üzerine başta sempatik sistem üzerine olmak üzere pek çok etkisinin varlığı gösterilmiştir. Akut leptin infüzyonunun aksine kronik hiperleptineminin kan basıncını arttırdığı bulunmuştur. Tam mekanizma bilinmese de kronik hiperleptinemide vazodepresör etkinin bozulduğu ve/veya vazopresör sistemde sempatik sistem bağımsız aktivasyon olduğu (oskidatif stres, NO eksikliği, artmış Na-K ATPaz aktivitesi, artmış Na reabsorpsiyonu ve endotelinin fazla üretimine bağlı olarak) gösterilmiştir^{209,210,215,288,289,291}. Obez hayvanlarda leptinin NO ve

natriürez etkisinin bozulduğu gösterilmiştir²⁰⁸. Kronik hiperleptinemide santral sinir sisteminde kortikotropin releasing faktör etkisi artarak sempatik sistem aktivasyonu ve kan basıncında artış meydana gelmektedir²⁹⁰.

İnsanlarda yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki hem obezlerde hem de obez olmayanlarda leptin seviyeleri sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı ile pozitif korele bulunmuştur^{291,293,295}. Leptin ve yüksek kan basıncı arası direkt neden sonuç ilişkisi gösterilemese de yüksek plazma leptin seviyelerinin esansiyel HT ile ilişkili olduğu pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir^{289,291,296,297}. Canatan ve ark. ise 3 aylık bir kilo verme programı sonrasında, leptinin obez hipertansiflerde ortalama kan basıncı ile ilişkili olduğunu, obez normotansiflerde böyle bir ilişkinin olmadığını ortaya koymuşlardır²⁹⁵. Gebeliğe bağlı hipertansif durumlarda da leptinin artmış olduğu gözlenmiştir²⁹⁸.

Leptin ve lipid metabolizması:

İnsan ve fare makrofajlarında leptinin lipoprotein lipaz sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir²⁹⁸. Özellikle yüksek glukoz konsantrasyonlarında köpük hücrelerinde kolesterol esterlerinin birikimini artırır²²⁶. Normoglisemik koşullarda ise leptin makrofajları kolesterol yüklenmesinden koruyucu etki gösterir²²⁹. Pek çok çalışma HDL, apolipoprotein A-I seviyesinin leptin ile ters orantılı olduğunu göstermiştir²³⁰. Farelerde yapılan bir çalışmada ise leptinin, karaciğer tutulumunu artırarak HDL klirensini artırdığı ve HDL seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir²³¹. Böylece diabetik hastalarda hiperglisemi koşullarında, leptin HDL yi düşürerek kolesterolün periferik dokulardan taşınmasını bozup istenmeyen şekilde lokal kolesterol dengesinin bozulmasına yol açmaktadır.

f.3. Kronik kalp yetmezliği ve leptin ilişkisi:

Kronik kalp yetmezliğinde leptin seviyesi, altta yatan hastalığa katkıda bulunan metabolik, kardiyovasküler ve respiratuar parametrelere göre değişir. Leptin, hipotalamik reseptörler aracılığıyla sempatik deşarjı artırırken, kalp yetmezliğinin nörohumoral aktivasyonunda da yer alır. Leptinin metabolik etkileri, artmış enerji tüketimi⁵⁴, kas hücresinde azalmış insülin sinyali^{206,307}, bozulmuş yağ asidi oksidasyonu ve azalmış enerji deposudur^{49,51}. Dahası direkt olarak oksijen radikallerini artırarak ve prohipertrofik mekanizmaları harekete geçirerek kardiyak enerji tüketimini artırır, kardiyak kontraktiletiyi ve etkinliği azaltır³⁵. Son olarak hiperleptinemi bozulmuş ventilasyonla ilişkili olup⁴⁴, bu hasta grubunda klinik kötü gidişle ilişkilidir⁴². Leptin düzeyi BMI ve yağ kitlesine güçlü bağımlı olduğundan, salınımının sirkadiyen ritmi olup reseptör düzeyleri ile ilişkili olduğundan henüz kalp yetmezliğinde yeni biomarker olarak kullanımı için erkendir. Yeni çalışmalar bize daha iyi yol gösterecektir³⁵.

g. Leptin ve böbrek yetmezliği ilişkisi:

Bilindiği üzere obezite progresif böbrek hasarı için majör bir neden olarak görülmektedir^{32,34}. Pek çok çalışma kronik renal yetmezlik patogenezinde leptinin rol oynayabileceğini bildirmiştir^{24,27}. Leptin kültüre edilmiş glomerüler endotelial hücrelerin proliferasyonunu uyarır ve transforming growth faktör sekresyonunu artırır. Uzun dönem (>3 hafta) leptin infüzyonu tip 4 kollajenin glomerüler ekspresyonunu artırır²⁰⁵. Leptinin ayrıca mezenkimal hücrelerde tip 1 kollajen sentezini arttırdığı, glomerül endotelial hücrelerinde tip 4 kollajeni arttırdığı bu yolla ekstraselüler matriks depozisyonunu, glomerüloskleroza, proteinüriyi arttırdığı bildirilmiştir²¹.

h. Leptin ve leptin reseptörü gen polimorfizmleri

Bireyler arası leptin düzeyi farklılıkları, benzer düzeylerde leptin ile hastalık ilişkilerinin farklı oluşu araştırmacıları bunu açıklayabilecek leptin geninin ve reseptör kodlayıcı genin varyantlarını araştırmaya sevk etmiştir.

Leptin reseptörü polimorfizmlerinden Gln223Arg (Q223R) ve yağ kütlesi, BMI arası ilişki Quebec Family Çalışmasında ortaya konmuştur¹⁹⁹. Heritage Family Çalışmasında Lys109Arg(K109R) ile BMI ve yağ kütlesi arası ilişki ve sadece Kafkas erkeklerde Gln223Arg ile BMI ve yağ kütlesi arası ilişki ortaya konmuştur¹⁵⁹. Bir başka çalışmada Lys656Asn (K656N) nın BMI üzerinde zayıf etkisi obez olmayan bireylerde gösterilmiştir¹⁵⁷. Fazla kilolu ve obez kadınlarda bu 3 genin vücut yağ dağılımı ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada postmenopozal fazla kilolu kadın grubunda gen polimorfizmleri ile abdominal yağ ve subkutan yağ miktarı ilişkili saptanmıştır¹⁶⁶. 9 farklı çalışmanın ve 3263 olgunun incelendiği bir metaanalizde ise bazı genotip etkilerinin popülasyon spesifik olduğu düşünülmüş, tüm popülasyonlar gözönüne alındığında bel çevresi ve BMI ile 3 gen polimorfizmi ilişkili bulunmamıştır¹⁶⁸. Obezite ilişkili gen polimorfizmlerinin tüm nedenlere ve spesifik nedenlere bağlı mortaliteye etkisini inceleyen 9919 kişiyi inceleyen prospektif kohort bir çalışmada ise LEPR gen polimorfizmleri mortalite ile ilişkili bulunmamış, LEPR rs1045895 geni BMI te artış ile ilişkili bulunmuştur¹⁷¹. Genetics of Leptin and Obesity adlı metaanalizde ise yukarıda bahsedilen 3 LEPR gen polimorfizminin ve LEPA19G polimorfizminin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁷². LEPR polimorfizmlerinin erken aterosklerozla ilişkisini inceleyen bir çalışmada Lys109Arg ve Gln223Arg ateroskleroz risk faktörleri ve erken ateroskleroz kanıtı karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur¹⁷⁵. Aynı gen polimorfizmleri the Finnish Diabetes Prevention Study'de bozulmuş glukoz toleransı olanlarda DM gelişimi ile ilişkili bulunmuştur¹⁷⁷. Hayvan ve insan çalışmalarında leptin ve leptin reseptörleri de in vitro tümör proliferasyon artışı ve/veya in vivo ve in vitro

anjiogenezin başlaması ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkiler embriyonik hücrelerde¹³⁰, adipositlerde¹⁸⁰, glia hücrelerinde¹⁸¹, endotelial hücrelerde¹⁸², hematopoietik hücrelerde¹⁸³ ve benign ve malign epitelyal meme hücrelerinde^{184,186}, böbrekte, kolonda^{195,205}, karaciğerde²¹⁷ ve pankreasta²²³ dökümanite edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bazı gen polimorfizmleri kanser riski bazılarında sürvi ile ilişkili bulunmuştur²³².

Leptin gen polimorfizm araştırmaları daha çok sık görülen LEP G2548A (rs7799039) üzerine yoğunlaşmıştır. İlk olarak Mammes ve ark. bu gen daha az sık görülen AA genotipini yüksek serum leptin seviyeleri ile ilişkilendirirken²³⁵, AA genotipi BMI ten bağımsız olarak düşük kalorili diyetle düşük kilo kaybı yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı araştırmacılar bir sonraki çalışmada erkeklerde AA genotipini yağ kütleleri düzeltildikten sonra yüksek leptin seviyeleri ile ilişkili bulmuştur²³⁶. Hoffstedt ve ark. da obez olmayan kadınlarda AA genotipte BMI düzeltildikten sonra yüksek serum leptin seviyeleri saptamışlardır²³⁷. Bu çalışmaların tersine Le Stunff ve ark. ise obez kızlarda AA genotipini daha düşük serum leptin seviyeleri ile ilişkili bulmuştur²³⁹. Benzer şekilde sağıklı genç popülasyonda yapılan bir çalışmada GA genotipi serbest leptin seviyeleri ile ilişkili saptanıp obezite ile ilişkisiz saptanmıştır²³³.

GA genotipi Kuzey Amerikan Kafkas kadınlarda ciddi obezite ile ilişkili bulunmuştur²⁴⁴. Mammes ve ark. G alelinin fazla kilolularda prevalansının A aleline göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir²³⁵. Bu çalışmalardaki uyumsuz bulgular yaş ilişkili ve/veya cinsiyet spesifik etkilerden kaynaklanabilir.

Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise antipsikotik ajana bağılı kilo alımı AA genotipi taşıyanlarda G aleli taşıyanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur²⁵³. Tayvanlılarda yapılan çalışmada ise ciddi obezite ile GG genotipi ilişkili bulunmuştur²⁵⁹. Çin toplumunda KOAH lıarda yapılan bir araştırmada ise AA ve GA genotipleri KOAH ciddiyeti ile ilişkili bulunup Çin toplumunda hastalık ciddiyeti için bir marker olarak kullanılması önerilmiştir²⁷⁸.

98 PKG uygulanan hasta grubunda 6 aylık izlemde LEP 2548G/A ve LEP 188C/A gen polimorfizmlerinin restenoz ile ilişkisi değerlendirilmiş ancak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çalışmada GA genotipinin AA ve GA genotiplerine oranla belirgin şekilde çok damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur²⁹². Bunun üzerine KAH ciddiyeti için bir marker olarak kullanılması için erken olduğu belirtilmiş ancak araştırılması, üzerine çok çalışma yapılması gereken bir konu olarak işaret edilmiştir.

2 nadir gen olan A144G ve G328A nın fizyolojik olarak daha az aktif leptin kodlayarak obezite gelişiminde rol oynayabilecekleri bildirilmiştir²⁹⁴.

Kronik renal yetmezliğin yaygın olduğu Güney Afrika Xhosa toplumunda yapılan bir çalışmada ise LEP rs7799039, rs791620, rs2167270 ve STS-U43653 gen polimorfizmlerinin renal fonksiyonlarda bozukluk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir¹⁰.

C538T gen polimorfizminin ise leptin seviyesi ve BMI'nden bağımsız olarak yüksek kan basıncı ve artmış karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur¹⁷.

Son olarak leptin geninin 3' komşuluğunda tetranukleotid tekrar polimorfizmi görülenlerde obezite, insülin direnci ve HT araştıran bir çalışmada ise sadece HT ile ilişki saptanmıştır¹⁸.

4 3.4. 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 kapsar².

Leptin, KC gibi adipoz doku dışı dokularda yağ birikmesini, KC'de monoansature yağ asidi sentezini engellemekte, böylece hepatik insülin duyarlılığını iyileştirmektedir. Hiperleptinemi iki şekilde NAFLD patofizyolojisinde rol oynar. Birincisi insülin direncini artırarak KC'de yağlanmaya yol açmak, ikincisi ise hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi fibrozisi uyarmaktır¹⁰. Leptin hepatik stellat hücrelerde TGF- β ve CTGF (connective tissue growth factor) üretimini artırmaktadır.

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 gösterilmiştir⁶. 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 bulunmuştur⁸.

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'li hastalarda alkole bağlı olmayan KC yağlanması ile KAH ciddiyeti arasında pozitif bağlantı olduğu gösterilmiştir¹². TNF- α ve PAI-1

seviyesinde yükseklik, azalmış adiponektin seviyeleri ve dislipidemi gibi faktörlerin katkısıyla NAFDL olan hastalarda hızlanmış ateroskleroz tespit edilmiştir¹⁵.

4. 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 öngörülmesi değerini araştırmak
3. Anjiyografik olarak farklı KAH gruplarında hesaplanan Gensini skoru ile serum total adiponektin ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.
4. rs 7799039 LEP gen varyantının koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ve serum leptin seviyesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmak.
5. Serumda ölçülen adiponektin ve leptin düzeylerinin ve leptin gen polimorfizminin erken aterosklerozun iyi bir göstergesi olan KİMK ile ilişkisini araştırmak.
6. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ve leptin 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.

5. GİRİŞ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi:

Çalışmaya 15/05/2011-30/09/2011 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine veya kardiyoloji polikliniğine başvuran 51 adet Akut koroner sendrom, 51 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 dahil 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 dahil edildi. Kararsız angina pectoris, son 7 gün içinde geçirilmiş ST Elevasyonlu veya ST Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü tanısı koyulan hastalar Akut Koroner Sendrom grubuna alınırken, anginanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı karakterde tipik angina pectoris 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. Tiazolidinedion 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 refrakter kalp yetersizliği olan hastalar

Veri Toplama Yöntemleri:

Tüm hastalara aşağıdaki belirtilen yöntemlerin uygulanması planlandı.

1. Allel spesifik PCR ile leptin rs7799039 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

5 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, alışkanlıkları, KVH risk faktörleri, mevcut tedavileri ve tüm sistemik fizik muayene bulguları ile BKI, bel çevresi ve bel-kalça çevresi oranları kaydedildi. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası ve tokluğun 2. saatinde brakial 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 17.06.2011/36 nolu karar ile onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

5.1 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.

5.2 Rs7799039 Genotiplendirmesi İçin Gerçekleştirilen Genetik Analizler

5.2.1 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 filtrelili tüpe aktarılıp oda sıcaklığında 8.000 dev./dak. hızda 1 dakika santrifüjlendi. Filtreden toplama tüpüne geçen sıvı atıldıktan sonra, filtrelili tüpe 500 µl yıkama tamponu I eklenerek 8.000 dev./dak. hızda 1 dakika santrifüjlendi. Toplama tüpüne geçen sıvı atıldıktan sonra, filtrelili 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. hızda 2 dakika santrifüjlendi. Filtrelili 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.

5.2.2 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.

5.2.3 Rs 7799039 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 2'** de verilmiştir.

Tablo 2: PZR karışımı.

PZR Bileşenleri	µl/TÜ	Son
Steril ultra saf su	16.7	-
10X PZR tamponu	2.0	1X
MgCl ₂ (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	-
Toplam hacim	25	

Forward C: TGTTTTGCGACAGGGTTGCC

Forward G: TGTTTTGCGACAGGGTTGCG

Reverse: GGTGACGTACATCCTTAGC

Annealing= 55

Ortak bir reverse primer ve polimorfizm noktasına denk getirilmiş 2 adet forward primer kullanılarak allel spesifik PCR uygulandı. PCR sonrasında oluşan ürünler agaroz jel elektroforezi ile UV ışık altında incelenerek genotiplendirme sağlandı. Leptin geni rs7799039 polimorfizmi varlığında ForG ve Rev primerleri ile uygulanan PCR sonucu 248 bp'lik ürün meydana geldi. Aynı hasta birey için ayrı bir tüpte yaygın allel olan A için de PCR uygulandığında ürün oluşumuna göre genotiplendirme sağlandı. Örneğin Hem G hem de A tüpünde yapılan PCR sonucu ürün oluşmuşsa birey GA heterozigot, yalnızca G tüpünde ürün oluşmuşsa GG, yalnızca A tüpünde ürün oluşmuşsa AA olarak genotiplendirildi. Leptin seviyeleri ile bu genotipler karşılaştırılarak aralarında bir korelasyon olup olmadığı saptandı.

5.3 Ultrasonografik Ölçümler:

5.3.1 Batın Ultrasonografisi:

Ultrasonografi hastanemizdeki 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

yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler aşağıda belirtilmiştir²⁰.

Tablo 3: Hepatostetozun Ultrasonografik Derecelendirilmesi

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

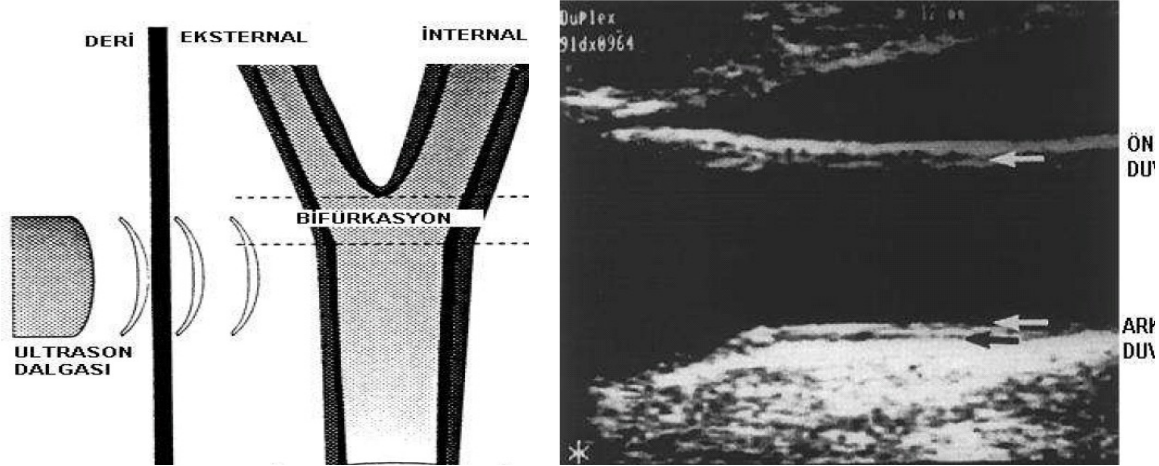
Şekil 7: Normal ve Yağlı Karaciğerin Ultrasonografik Görüntüsü



5.3.2 Karotis İntima- Media Kalınlığı (KİMK):

Hasta, sırt üstü yatırılıp, başı yastık vasıtası ile hafif ekstansiyona 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. İstatiksel analizde her bir

karotis arter için ölçülen toplam 6 KİMK değerinin aritmetik ortalamasının kullanıldı.



Şekil 8: KİMK ölçümü (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.)

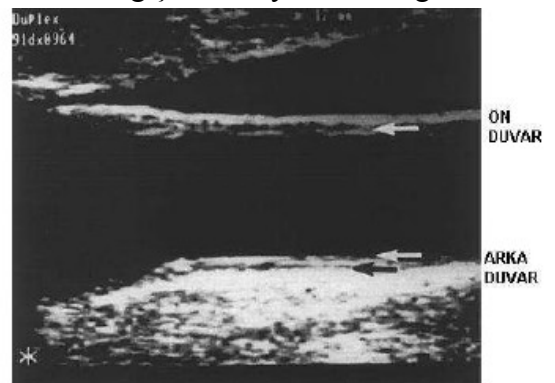
6.4. Bilgisayarlı Tomografi:

Çalışmamızda intraabdominal ve subkutan yağ dokusu lumbal 4-5 vertebralar hizasından kontrastsız ve tek kesit olarak çekilen bilgisayarlı batin 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.

6.5. 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 herhangi bir cidar düzensizliği olmaması durumu
2. Koroner ateroskleroz: Koroner arterlerde anjiyografik olarak anlamlı darlık yapmayan aterosklerotik lezyon varlığı
3. Koroner arter hastalığı: Her hangi bir damar tanımlandı.

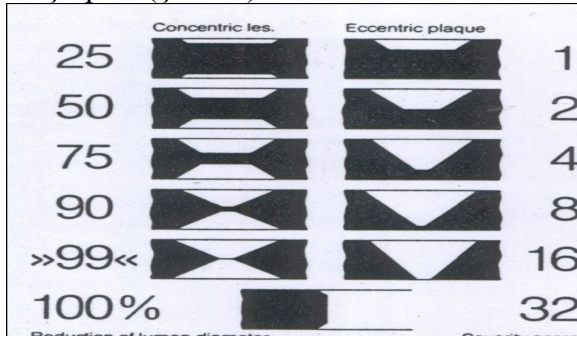


Koroner lezyon saptanan hastalarda lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye gensini skoru kullanıldı.

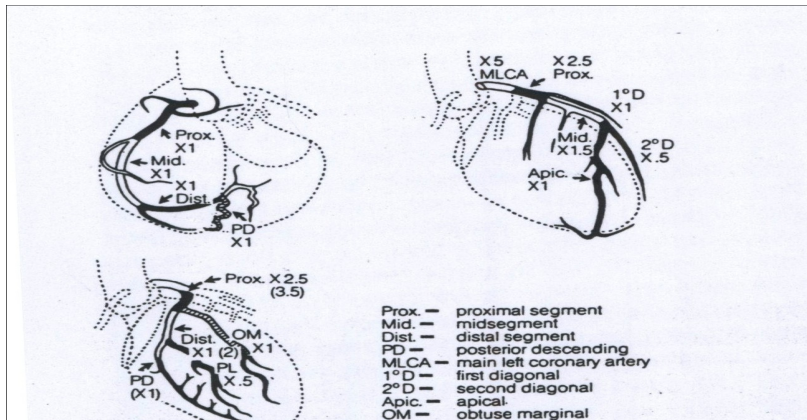
6.5.1. Koroner Anjiografi Skorlamaları:

1-Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla 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 tanımlanmıştır²². 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. 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 4).



Şekil 9: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri (Gensini GG. Am J Cardiol 1983; Feb 51(3):606' dan alınmıştır.)



Şekil 10: 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 toplanır²³.

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 bağlanmıştır²³.

6 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. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Değişkenler arası etkiyi incelemek içinse lineer regresyon analizleri kullanıldı.

7 BULGULAR

7.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Akut koroner sendrom (AKS) (39 erkek, 12 kadın), stabil KAH (33erkek, 18 kadın) ve normal koroner arter (NKA) (31 erkek, 19 kadın) gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması **Tablo 4'** te gösterilmiştir.

Her 3 grupta ele alındığında yaş ortalamaları açısından farklılığın stabil KAH grubundan kaynaklandığı elde edilmiştir. Kısaca Stabil KAH grubunun yaş ortalaması (61,5 yıl), AKS grubunun (59,36 yıl) ve NKA (54,6 yıl) grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0,00$). 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, BKİ, obezite, bel çevresi, alkol kullanma oranları, aile öyküsü, sistolik ve diyastolik kan basıncı her üç grupta benzerdi ($p>0,05$). AKS grubunda DM ve sigara kullanımı, stabil KAH grubunda ise HT ve HL majör kardiyovasküler risk faktörleri sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için $p<0,05$). Geçirilmiş CABG hikayesi, AKS grubunda, stabil KAH grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken, geçirilmiş PKG hikayesi stabil KAH grubunda ve AKS grubunda benzer oranda olup, geçirilmiş MI öyküsü ise stabil KAH grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (her bir grup için $p<0,05$).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	AKS	Stabil KAH	NKA	p değerleri
Yaş	59.36	61.49	54.56	0.00
Erkek / Kadın (%)	39/ 12	33/ 18	31 / 19	0.25
Boy (cm)	167.67	165.63	168.78	0.14
Ağırlık (kg)	77.43	77.12	77.67	0.97
Bel çevresi (cm)	102.48	105.31	102.96	0.46
Bel-kalça çevresi	0.89	0.93	0.91	0.59
BKI (kg/m²)	27.51	28.06	44.0	0.55
HT (%)	70.6	86.3	44.9	0.01
DM (%)	41.2	33.3	16.0	0.03
AH (%)	25.5	23.5	30.0	0.75
Sigara (%)	60.0	31.4	34.0	0.00
HL (%)	64.7	74.0	34.0	0.00
Obezite (%)	21.6	29.4	20.0	0.49
Alkol (%)	16.0	5.9	22.0	0.06
Geçirilmiş CABG (%)	15.7	9.8	0.0	0.01
Geçirilmiş PCI (%)	19.6	19.6	4.0	0.03
Geçirilmiş MI (%)	17.6	19.6	4.0	0.04
Sistolik KB	127.84	127.54	122.40	0.20
Diastolik KB	76.17	75.58	77.40	0.67

Tablo 5 : Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

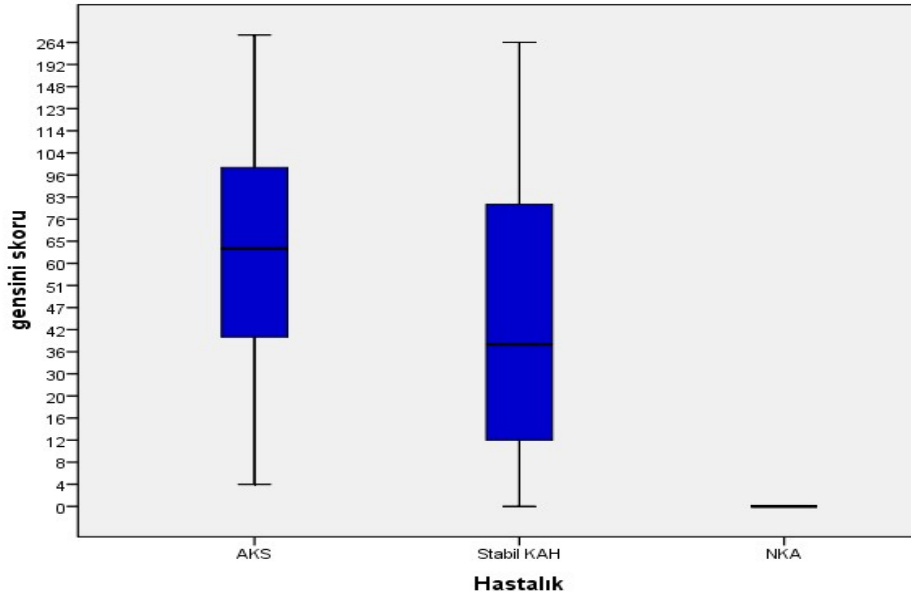
	AKS		Stabil KAH		NKA		Tek taraflı ANOVA
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	P değeri
Total kolesterol	176.45	40.13	186.17	46.22	198.80	37.87	0.02
LDL	102.86	30.87	113.39	36.75	125.28	27.96	0.00
VLDL	30.59	25.09	25.16	18.28	29.10	22.48	0.44
HDL	41.07	13.73	45.37	13.86	46.44	15.01	0.13
TG	178.74	131.18	156.0	124.83	149.18	112.52	0.45
AKŞ	122.68	49.92	123.15	54.86	89.06	20.82	0.00
Açlık insülin	12.70	11.09	15.17	26.04	8.69	7.08	0.15
C peptid	3.22	1.58	2.80	1.15	2.54	1.61	0.06
Tokluk kan şekeri (2.saat)	141.54	52.25	147.78	62.49	103.86	32.36	0.00
Tokluk Insulin	34.87	26.55	29.70	28.81	34.08	28.81	0.60
BUN	19.25	8.19	17.52	6.49	13.55	4.04	0.00
Kreatinin	0.88	0.21	0.86	0.22	0.74	0.16	0.00
AST	45.58	55.49	23.13	9.99	23.08	11.20	0.00
ALT	28.07	15.75	23.27	18.93	25.72	22.64	0.45
GGT	34.18	25.55	27.92	41.70	24.10	20.41	0.25
Htc	41.60	5.16	39.50	4.30	42.24	5.16	0.01
Hb	13.72	1.56	13.16	1.53	13.94	1.62	0.04
HbA1C	6.10	1.37	6.03	1.49	5.23	0.40	0.00

3 grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında total kolesterol (T-kol), LDL kolesterol (LDL-kol) normal koroner arter grubunda yüksek iken, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluğun 2.saatinde alınan kan şekeri (TKŞ), BUN, kreatinin ve hemoglobin A1c (HbA1 c) değerleri AKS ve stabil KAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamli derecede daha yüksek bulundu. Biyokimyasal tetkiklerden VLDL-kol, HDL-kol, TG, açlık insülin, tokluk insülin, GGT, ALT değişkenleri incelendiğinde 3 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (her biri için $p > 0.05$).

Total kolesterol, LDL, AKŞ ve tokluk kan şekerlerinin p-değerleri sırasıyla 2%, 0%, 0%, 0% şeklinde bulunmuştur.

Gensini skoru AKS grubunda (75,4) ve stabil KAH grubunda (54,9) NKA grubu (0) na göre yüksekti. Gensini skorunun her 3 gruba göre farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi için yapılacak testte öncesi diğer testlerde de olduğu gibi normalliğin incelenmesi gerekmektedir. 3 gruba göre gensini skorunun dağılımına bakıldığında normal dağılmadığı gözlemlendi. Gözlem sayısı 152 olduğundan Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. (her 3 grup için $p < 0.05$) Bu nedenle farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelendi ve AKS grubu ile stabil KAH grubunun NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulundu ($p=0.00$).

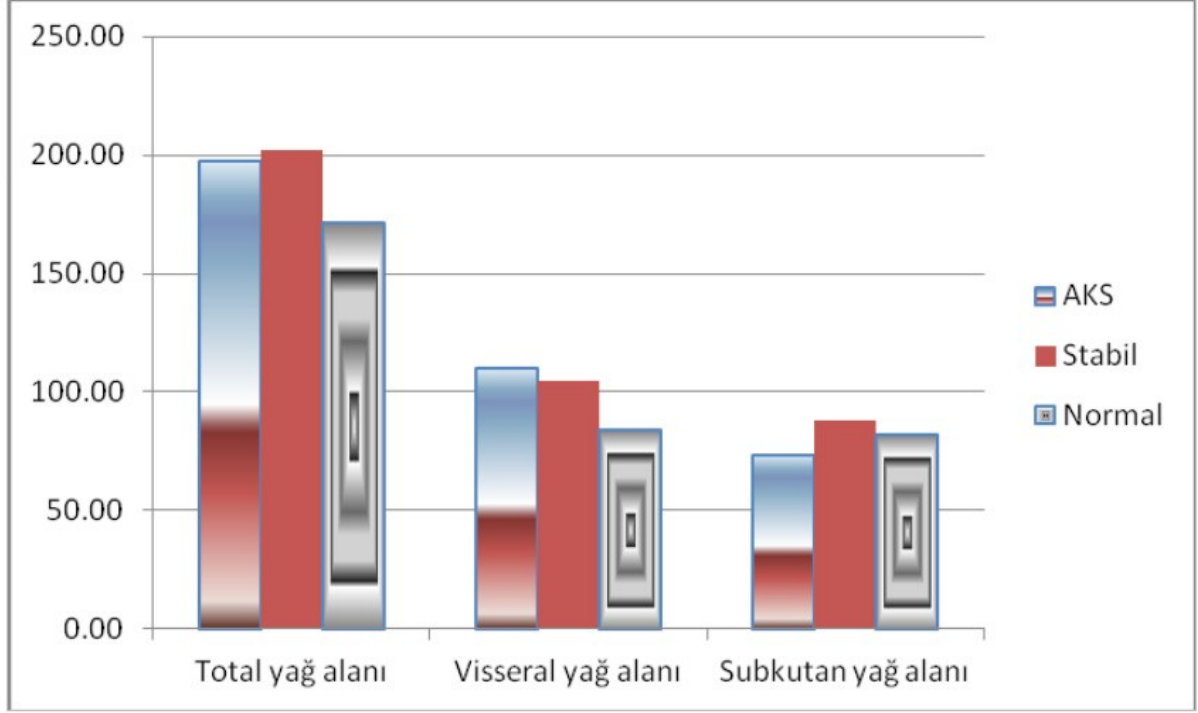
Şekil 11: Akut Koroner Sendrom, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Normal Koroner Arter Saptanan Gruplar Arasında Ortalama Gensini Skorunun Karşılaştırılması



Karotis intima–media kalınlığı (KIMK), Total ve Visseral Yağ Alanı değişkenlerinin her 3 gruba göre dağılımlarına bakıldığında, KIMK serisinin normal dağılmadığı diğer iki serinin normal dağıldığı gözlenmiştir. Bu nedenle KIMK değişkeni için Kruskal Wallis, diğer değişkenler için Tek Taraflı Anova testleri kullanılmıştır.

Karotis intima media kalınlığına bakıldığında AKS grubunda sıra ortalaması 94.12, stabil KAH grubunda 93,51, normal koroner arter grubunda ise 40,36 saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,000$).

Gruplar arası total yağ alanı ortalamalarına baktığımızda AKS grubunda 196.4, stabil KAH grubunda 203.2, NKA grubunda ise 171.1 olup bu farklılık istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p=0,02$). Visseral yağ alanı ortalamaları da benzer olarak AKS grubunda 109.4, stabil KAH grubunda 104.8 , NKA grubunda ise 84 saptanmış olup bu farklılık istatistiksel anlamlıdır ($p=0,006$).



Şekil 12: Gruplar Arasında Total ve Viseral Yağ Alanlarının Karşılaştırılması

Hepatosteatoz şiddetinin gruplar arası incelenmesinde ise hepatosteatoz olmayanların %49,2 sinin NKA grubuna ait olduğu, evre 1 hepatosteatoz olanların %47,5 inin AKS grubuna ait olduğu, evre 2 hepatosteatoz olanların %43,3 ünün stabil KAH grubuna ait olduğu ve evre 3 hepatosteatoz olanların %42,1 inin AKS grubuna ait olduğu saptandı. Sonuçlara toplu olarak bakıldığında AKS ve stabil KAH grupları NKA grubuna göre hepatosteatoz şiddeti ile ilişkilidir ($p=0,01$).

Grupların almakta oldukları ilaç tedavileri ise tablo 6' da karşılaştırılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (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 ($p>0.05$).

Tablo 6: Gruplar Arasındaki İlaç Kullanımının Karşılaştırılması

	Aks	Stabil KAH	NKA	Ki-Kare Testi
	Yüzde	Yüzde	Yüzde	P değerleri
İnsülin	11.8	8	0.0	0.05
Metformin	27.5	27.5	12.0	0.15
Sülfonilüre	11.8	9.8	2.0	0.16
Glinid	0.0	7.8	6.0	0.14
ACE inh	29.4	39.2	16.0	0.03
ARB*	19.6	27.5	16.0	0.35
Kalsiyum Antagonisti	21.6	25.5	8.0	0.04
Diüretik	15.7	13.7	4.0	0.13
Beta Bloker	37.3	54.9	16.0	0.00
Nitrat	27.5	25.5	0.0	0.00
Statin	37.3	38.0	7.3	0.00
Aspirin	62.0	60.8	20.0	0.00

(*Anjiotensin Reseptör Blokeri)

7.2 Biyokimyasal Değerlendirmeler

Serum total adiponektin seviyeleri açısından her 3 grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$) sırasıyla AKS grubunda 10,2 ug/ml, stabil KAH 11,39 ug/ml ve NKA grubu 9,27 ug/ml saptandı. Ancak cinsiyet açısından, serum total adiponektin seviyesinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Normal dağılım olmadığından Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı.

Serum leptin seviyelerindeki sonuçlar ise AKS grubunda 8,30 ng/ml, stabil KAH grubunda 8,02 ng/ml ve NKA grubunda 8,63 ng/ml şeklindeydi. Serum total adiponektine benzer olarak her 3 grupta serum leptin seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom grubu olgularını KAH grubu 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

($p > 0.05$). Normal dağılım olmadığından karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu nedenle ortalama değerleri sıra ortalamalarını ifade etmektedir.

Tablo 7: Adiponektin ve Leptin düzeylerinin 3 grup için ortalamaları

	AKS	Stabil KAH	NKA	p değerleri
Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)	64.8	66.7	62.1	0.84
Leptin (ng/mL)	63.7	63.7	65.8	0.95

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

7.3 Genetik Analiz

rs 7799039 gen polimorfizmi açısından allel spesifik genotiplendirme sonuçları şu şekildedir; akut koroner sendrom (AA %18; GA %52; GG %30), stabil KAH (AA %19; GA %52,4; GG %28,6) ve normal koroner arter grubu (AA %23,9; GA %30,4; GG %45,7).

Akut koroner sendrom ve stabil koroner hastalığı grubunda GA genotip yüzdesi normal koroner grubundan daha fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar içi AA ve GG genotipler arasında da anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Ki-kare testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,042	4	,196
Likelihood Ratio	6,162	4	,182
Linear-by-Linear Association	,410	1	,522
N of Valid Cases	138		

Tablo 9. Gruplar ve genotip karşılaştırma

hastalık * genotip Crosstabulation

			genotip			Total
			AA	GA	GG	
hastalık	AKS	Count	9	26	15	50
		Expected Count	10,1	22,5	17,4	50,0
		% within hastalık	18,0%	52,0%	30,0%	100,0%
		% within genotip	32,1%	41,9%	31,3%	36,2%
	Stabil KAH	Count	8	22	12	42
		Expected Count	8,5	18,9	14,6	42,0
		% within hastalık	19,0%	52,4%	28,6%	100,0%
		% within genotip	28,6%	35,5%	25,0%	30,4%
	NKA	Count	11	14	21	46
		Expected Count	9,3	20,7	16,0	46,0
		% within hastalık	23,9%	30,4%	45,7%	100,0%
		% within genotip	39,3%	22,6%	43,8%	33,3%
Total	Count	28	62	48	138	
	Expected Count	28,0	62,0	48,0	138,0	
	% within hastalık	20,3%	44,9%	34,8%	100,0%	
	% within genotip	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

7.4 Korelasyon Analizleri

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

Her 3 çalışma grubunda da serum total adiponektin düzeyleri ile ağırlık, bel çevresi, BKİ, değişkenlerinin her biri arasında negatif korelasyon saptandı. Ancak elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Cinsiyet ile adiponektin ilişkisine baktığımızda AKS ve NKA grubunda kadınlarda, stabil KAH grubunda ise erkeklerde adiponektin sıra ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

DM varlığı ile adiponektin arasında ise negatif korelasyon saptanmış olup korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır. Üstelik ileride göreceğimiz lineer regresyonda saptandığı gibi DM varlığı adiponektinde 3,77 birimlik azalma ile ilişkilidir ($r^2=0,142$ $p=0,00$).

Sigara ve alkol kullanımını ayrı ayrı incelediğimizde sigara ve alkol kullananların AKS grubunda adiponektin sıra ortalamasının daha yüksek, stabil KAH ve NKA ise sigara ve alkol kullanmayanların adiponektin sıra ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Benzer şekilde HL mevcut hastalarda AKS grubunda adiponektin sıra ortalamaları daha yüksek saptanmışken, stabil KAH ve NKA grubunda HL mevcut olmayanların adiponektin sıra ortalamaları daha yüksek saptandı. Ancak bu ilişki de istatistiksel anlamlı değildir ($p>0,05$).

Obezite varlığını incelediğimizde her 3 grupta da obezite olmayanlarda adiponektin sıra ortalamaları daha yüksek saptandı. Ancak istatistiksel anlamlı değildir ($p>0,05$).

Her 3 çalışma grubunda yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile serum total adiponektin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak adiponektinin pozitif korelasyonu istatistiksel olarak bu parametrelerden hiçbiri ile anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Ayrıca her 3 çalışma grubunda da HT var olanların adiponektin sıra ortalamaları daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Her 3 çalışma grubunda da leptin ile ağırlık, bel çevresi, BMI, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Elde edilen sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı değildir. ($p>0,05$) Ancak sadece AKS grubunda leptin ile BKİ arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r^2=0.34$, $p=0.026$).

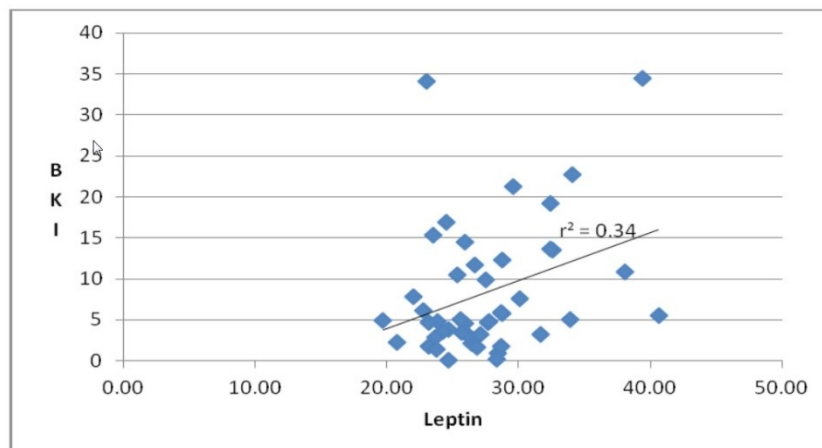
Her 3 çalışma grubunda HT, DM, ve obezite var olanlarda leptin sıra ortalaması olmayanlara göre daha yüksek saptandı ancak bu istatistiksel anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Sadece AKS grubunda obezite var olanlarda leptin sıra ortalaması yüksekliği istatistiksel anlamlıdır ($p=0,007$).

HL varlığı ise AKS ve NKA grubunda olmayanlara göre daha yüksek, stabil KAH grubunda daha düşük leptin sıra ortalaması ile ilişkiliyken bu ilişki istatistiksel anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

Alkol ve sigara kullanımı her 3 grupta da daha düşük leptin sıra ortalamaları ile ilişkili olup bu ilişki sadece NKA grubunda istatistiksel anlamlı saptandı (alkol için $p=0,04$, sigara için $p=0,03$).

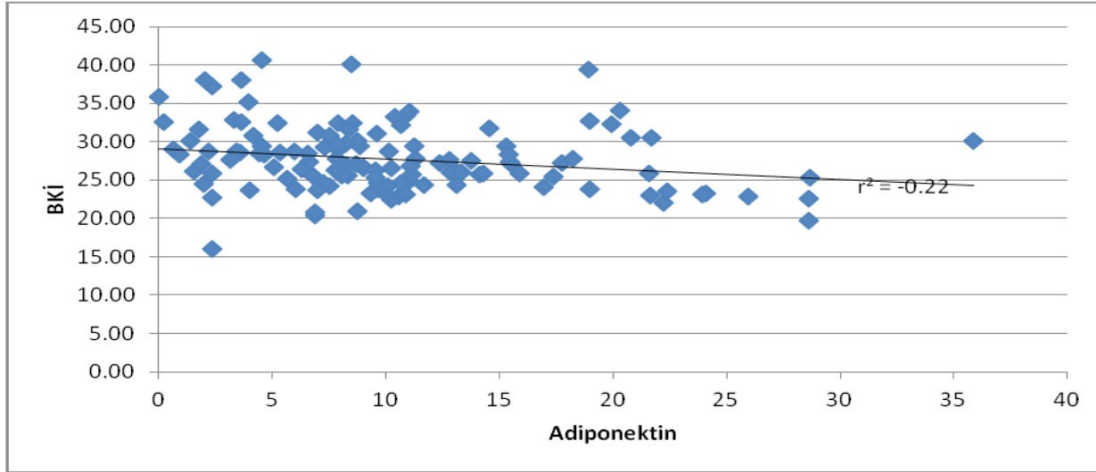
İleride göreceğimiz üzere lineer regresyonda yaş ve erkek cinsiyet, leptin seviyesi ile negatif korele saptanmıştır ve istatistiksel anlamlıdır ($r^2=0.190$, yaş için $p=0.03$, cinsiyet için $p=0.03$, testin p değeri 0.00)

Şekil 13: AKS grubunda leptin – BKİ ilişkisi



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

Şekil 14: Adiponektin ve BKİ Arasındaki İlişki



Leptin ile ağırlık, bel/kalça çevresi oranı ve BMI arasında pozitif korelasyon saptandı ve bu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(Ağırlık için $r=0.200$, $p=0.02$; bel çevresi için $r=0.16$ $p=0.03$; BMI için $r=0.312$, $p=0.00$ bulundu.) Obezite varlığında leptin değerleri sıra ortalamaları, obezite yokluğuna göre daha yüksekti ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$). DM varlığı da ileride lineer regresyonda göreceğimiz gibi DM ile pozitif korele saptandı ve istatistiksel anlamlı bulundu. DM varlığı leptin seviyesinde 3,5 birimlik artışla ilişkili saptandı (DM değişkeninin p değeri:0,02)(testin r-kare:0,190, $p:0,00$). HT varlığında da leptin sıra ortalamaları yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İlişkilerin incelenmesi

Hastaların almakta oldukları tedaviler ile hasta gruplarının ACE inhibitörü kullanımı ile serum total adiponektin seviyesi arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi için bağımsız örnek t testi kullanıldı. Serilerin normal dağılıp dağılmadığı incelenerek bu testin kullanılmasına karar verildi. Test sonuçlarına göre ayrı ayrı her 3 grupta ACE inh. kullananlarda adiponektin sıra ortalaması daha yüksek görülürken istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. Her 3 grup toplu olarak değerlendirildiğinde ise serum total adiponektin seviyesi ile ACE inh kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edildi ($p=0.04$) ancak her 3

grup için de ACE inhibitörü kullanımı ile serum leptin seviyesi arasında ise anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0.05$).

B bloker kullanımı olanlarda adiponektin sıra ortalamaları daha yüksek saptanmışken istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşılmadı ($p>0,05$)

İnsülin tedavisi alanlarda leptin ve adiponektin sıra ortalamaları kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı değildi ($p>0,05$)

Metformin kullananlarda adiponektin ile bir ilişki saptanmadı ancak leptin sıra ortalamaları metformin kullanmayanlara göre daha yüksekti ve bu ilişki istatistiksel anlamlı saptandı ($p=0,01$).

7.4.2 Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum Total Adiponektin ve Leptin Seviyeleriyle Korelasyonları

Serum total adiponektin seviyelerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu incelendiğinde;

- Her 3 grupta da 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 da serum LDL-kol düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış ancak hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p>0.05$).
- Her 3 grupta da 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 da 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 da serum total adiponektin düzeyi ile BUN, kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptanmıştır.

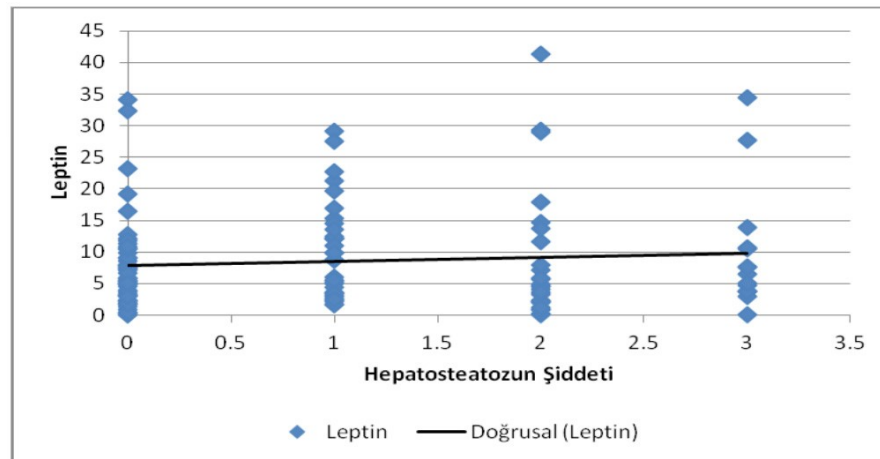
Serum leptin seviyelerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu incelendiğinde;

- 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 $r=-0.430$, $p=0.019$).

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 ($r=0.340$, $p=0.04$) ile hepatosteatozun şiddeti arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 15: Hepatosteatoz ve leptin ilişkisi

Tüm gruplar ele alındığında KİMK kalınlığı ile serum adiponektin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenlerin KİMK ile pozitif korele oldukları saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 10: Adiponektin ve Leptinin KİMK ile Korelasyonları

	Adiponekti n	Lept in
Pearson Korelasyon	0.076	0.034
p değeri	0.395	0.701

Gensini skoru ile serum total adiponektin ve leptin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. (leptin için $r=-0,053$ ve p değeri $=0,55$)

7.4.3 Gen Polimorfizminin Serum Total Leptin Seviyeleriyle İlişkileri

Tablo 11. Leptin Düzeylerinin Genotipe Göre Dağılımı

	AA	GA	GG	KW	P
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	Sıra Ort.		
Leptin	66,81	63,47	50,98	4,28	0,117

Leptin seviyesinin genotipe göre ortalamalarına baktığımızda AA grubunda 14,63 ng/ml, GA grubunda 7,37 ng/ml ve GG grubunda 5,88 ng/ml idi.

Leptin düzeylerinin genotipe göre dağılımı incelendiğinde serinin normal dağılmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle Anova testi yerine sıra ortalamalarının karşılaştırıldığı Kruskal Wallis testi sonuçları kullanılmıştır. Sonuçlara göre genotipe göre leptin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. ($p=0.117>0.05$)

Grup içlerindeki dağılıma baktığımızda ise; serilerin yine normal dağılmadığı gözlemlendiğinden sonuçlar aynı test ile incelenmiştir.

Tablo 12. Gruplarda Leptin Düzeylerinin Genotipe Göre Dağılımı

Grup	AA	GA	GG		
	Sıra Ort	Sıra Ort	Sıra Ort	KW	p
Stabil	20,86	20,18	13,65	2,95	0,228
AKS	21,75	22,10	20,38	0,16	0,923
Normal Koroner	9,25	8,42	10,44	0,50	0,778

Her 3 hastalık grubuna göre ayrı ayrı incelendiğinde de genotipe göre leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Gen polimorfizminin koroner arter hastalığı risk faktörleri ve erken ateroskleroz göstergesi KİMK ile ilişkisi:

Tablo 13. Yaş ve BMI bulgularının Genotipe Göre Dağılımı

	AA		GA		GG		Tek taraflı Anova	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	57,75	7,27	59,40	8,89	58,40	8,53	0,41	0,659
BMI	29,21	3,90	27,36	4,52	26,81	3,87	3,00	0,05

BMI ve yaşa göre genotip ortalamaları arasında fark olup olmadığının incelenebilmesi için seriler normal dağıldığından Anova testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre BMI AA grubunda daha yüksek görülmekte iken yaş ve BMI genotipe göre değişiklik istatistiksel anlamlılık göstermemektedir. (yaş için Anova $F=0,4$; $p=0,659>0,05$, BMI için Anova $F=3,00$, $p=0,058>0,05$). Hasta ve gözlem sayılarımız kısıtlı olduğundan bu sayıları daha yüksek tutmamız daha anlamlı sonuçlara yol açabilirdi.

Tablo 1. Genotipe Göre Cinsiyet Dağılımı

		AA		GA		GG		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	8	% 28,6	19	% 30,6	17	% 35,4	$X^2=0,461$ $p=0,794$
	Erkek	20	% 71,4	43	% 69,4	31	% 64,6	

Genotip ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($X^2=0,461$; $p=0,794>0,05$).

Tablo 15. Karotis intima media kalınlığının Genotipe Göre Dağılımı

	AA	GA	GG	KW	p
	Sıra Ort	Sıra Ort	Sıra Ort		
Karotis intima media kalınlığı	72,50	71,37	65,33	0,84	0,656

Genotipe göre karotis intima media kalınlığı açısından fark olup olmadığının incelenmesi için seri normal dağılmadığından Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Genotip ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($KW=0,8$; $p=0,656>0,05$).

Tablo 16. Genotipe Göre Hepatosteatoz Evre Dağılımı

		AA		GA		GG		p
		n	%	n	%	n	%	
Hepatosteatoz evre	0	10	% 35,7	23	% 37,1	25	% 52,1	$X^2=8,937$ $p=0,177$
	1	6	% 21,4	23	% 37,1	9	% 18,8	
	2	8	% 28,6	8	% 12,9	10	% 20,8	
	3	4	%14,3	8	%12,9	4	%8,3	

Hepatosteatoz olmayanlarda GG genotip sıklığı %52 iken GA ve AA'da sırası ile %37, %35,7 saptanmıştır. Evre 1 hepatosteatozlularda ise GA genotip %37,1 ile diğerlerine oranla daha sıktır (AA için %21,4, GG için %18,8). Evre 2 ve 3 hepatosteatozlularda AA

genotip sıklığı da daha fazladır. Ancak tüm bu ilişkiler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($X^2=8,937$; $p=0,177>0,05$).

Tablo 17. Yağ alanı Bulgularının Genotipe Göre Dağılımı

	AA		GA		GG		Tek taraflı Anova F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Total yağ alanı	192,32	64,40	189,76	63,79	177,05	71,68	0,58	0,560
Visseral yağ alanı	101,93	38,42	98,26	40,63	91,84	41,38	0,55	0,573

Genotip ile total yağ alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($F=0,5$; $p=0,560>0,05$). Genotip ile visseral yağ alanı arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($F=0,5$; $p=0,573>0,05$).

Tablo 18. Genotipe göre diğer KVS risk faktörleri dağılımı

		AA		GA		GG		p
		n	%	n	%	n	%	
HT	yok	8	% 28,6	18	% 29,0	22	% 45,8	$X^2=3,964$ $p=0,138$
	var	20	% 71,4	44	% 71,0	26	% 54,2	
DM	yok	20	% 71,4	40	% 64,5	37	% 77,1	$X^2=2,068$ $p=0,356$
	var	8	% 28,6	22	% 35,5	11	% 22,9	
AH	yok	22	% 78,6	44	% 71,0	35	% 72,9	$X^2=0,571$ $p=0,752$
	var	6	% 21,4	18	% 29,0	13	% 27,1	
HL	yok	7	% 25,9	25	% 40,3	27	% 56,3	$X^2=6,828$ $p=0,033$
	var	20	% 74,1	37	% 59,7	21	% 43,8	
Obezite	yok	19	% 67,9	49	% 79,0	38	% 79,2	$X^2=1,582$ $p=0,453$
	var	9	% 32,1	13	% 21,0	10	% 20,8	

Genotip ile HT, DM, aile öyküsü, obezite arasında anlamlı ilişki bulunamadı. (Sırasıyla $X^2=3,964$; $p=0,138>0,05$, $X^2=2,068$; $p=0,356>0,05$, $X^2=0,571$; $p=0,752>0,05$, $X^2=1,582$; $p=0,453>0,05$).

Genotip ile HL arasında anlamlı ilişki bulundu. ($X^2=6,828$; $p=0,033<0,05$). Genotipi AA olan olgularda HL görülme oranı anlamlı olarak yüksekti. AA genotip grubunda HL varlığı %74,1 görülüyorken HL yokluğu %25,9 idi. GA grubunda bu oranlar %59,7 ve %40,3, GG grubunda ise HL varlığı %43,8, HL yokluğu %56,3 oranında idi.

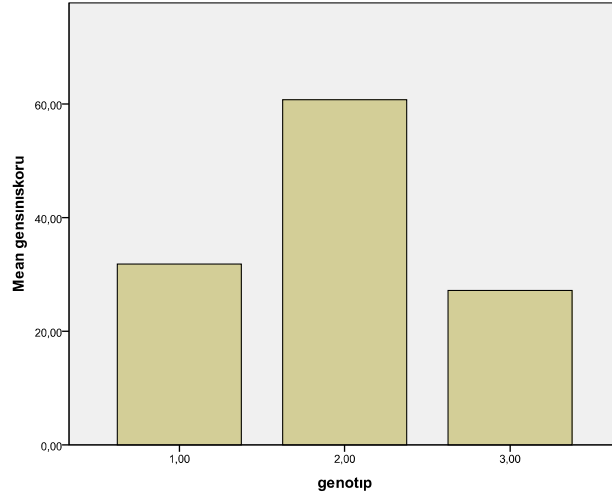
Gen polimorfizminin tutulan damar sayısı ve gensini skoru ile farklılığı:

Tablo 19. Gensini skorunun Genotipe Göre Dağılımı

	AA	GA	GG	KW	p
	Sıra Ort	Sıra Ort	Sıra Ort		
Gensini skoru	62,54	81,54	58,01	10,959	0,004

Gensini skorunun genotiplere göre farklılık yaratıp yaratmadığının belirlenmesi için normal dağılım olmadığından Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sonuçlara göre gensini

skoru genotiplere göre anlamlı bir farklılık yaratmaktadır. Sıra ortalamaları ele alındığında en yüksek sıra ortalamasının genotipi GA olanlarda olduğu gözlenmiştir. (KW=10,959; p=0,004<0,05).



Şekil 16:Gensini skoru ve genotip 1=AA, genotip 2=GA, genotip 3=GG ilişkisi

Tablo 20. Genotipe Göre Tutulan Damar Sayısı Dağılımı

		AA		GA		GG		p
		n	%	n	%	n	%	
Tutulan damar sayısı	0	14	% 24,1	17	% 29,3	27	% 46,6	X ² =16,190 p=0,013
	1	7	% 36,8	8	% 42,1	4	% 21,1	
	2	4	% 12,9	19	% 61,3	8	% 25,8	
	3 ve üstü	3	% 10,0	18	% 60,0	9	% 30,0	

*p<0,05

Genotipi AA olanların 14'ünün (%24,1) 0, 7'sinin (%36,8) 1, 4'ünün (%12,9) 2, 4'ünün (%10,0) 3 ve üstü damarında tutulma görüldü. Genotipi GA olanların 17'sinin (%29,3) 0, 8'inin (%42,1) 1, 19'unun (%61,3) 2, 18'inin (%60,0) 3 ve üstü damarında tutulma görüldü. Genotipi GG olanların 27'sinin (%46,6) 0, 4'ünün (%21,1) 1, 8'inin (%25,8) 2, 9'unun (%30,0) 3 ve üstü damarında tutulma görüldü.

Genotipler ile tutulan damar sayısı arası ilişki anlamlıdır. Genotiplere genel olarak baktığımızda GA genotip sıklığı, 2 damar hastalığı olanlarda %61,3; 3 ve üstü damar hastalığı olanlarda ise %60,0 olup diğer genotiplerden anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (X²=16,190; p=0,013<0,05).

7.5 Regresyon Analizi

Aşağıda leptin ve adiponektin gibi numerik değişkenleri etkileyen faktörler lineer regresyon metoduyla incelenmiştir.

7.5.1 Lineer Regresyon Sonuçları

Bu bölümde lineer regresyon metoduyla sırasıyla leptin ve adiponektin seviyelerinin belirleyicilerinin bulunmasına çalışılmıştır. İlk olarak leptin seviyesi incelenmiş olup yapılan lineer regresyon sonucu **Tablo 21**'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre leptin seviyesi BKİ, DM seviyeleriyle doğru ilişkili, erkek cinsiyet ve yaşla ise ters ilişki olup katsayılar %5 seviyesinde anlamlı çıkmıştır. Bunlarla ilgili olarak diyabet var olanlarda olmayanlara göre leptin 3,50 ng/ml daha fazla olup, BKİ'ndeki her 1 birim artış leptinde 0,44 ng/ml artışla ilişkilidir. Benzer şekilde yaşta bir birimlik artış, leptin seviyesinde 0,16 ng/ml azalma ile ilişkiliyken, cinsiyetin erkek olması leptin seviyesinde 3,28 ng/ml'lik azalma ile ilişkilidir. Regresyonun p-değeri 0.00 olarak saptanmıştır. Ayrıca regresyonun genel anlamlılığının incelenebilmesi için F değeri 7,138 ve p değeri 0,00 olduğundan model genel olarak anlamlıdır.

Leptin seviyesinin gen alelleriyle istatistiksel anlamlı herhangi bir lineer ilişkisine rastlanmamıştır.

Tablo 21 : Leptin Değişkeninin Açıklanması

Bağımlı Değişken: LEPTİN		
Değişken	Katsayı	p-değeri
Sabit	7.09	0.309
BKİ	0.44	0.006
Erkek Cinsiyet	-3.28	0.030
DM	3.50	0.020
Yaş	-0.16	0.030
R-kare= 0,190		
F=7,138		
F testi (p-değeri)	0.00	

Tablo 22 ise adiponektin seviyesinin HDL ile doğru ilişkili, DM ve BKİ ile ters ilişkili olduğunu gösteriyor olup, katsayıların %5 seviyesinde anlamlı olduklarını göstermektedir. Adiponektin seviyesinin gen alelleriyle istatistiksel anlamlı herhangi bir lineer ilişkisine rastlanmamıştır. Regresyonun p-değeri 0.00 olarak saptanmıştır. Ayrıca regresyonun genel anlamlılığının incelenebilmesi için F değeri 6,840 ve p değeri 0,00 olduğundan model genel olarak anlamlıdır. Bu bağlamda HDL seviyesindeki 1 birimlik artış adiponektinde 0,10 mg/L'lik artışla ilişkiliyken, BKİ'nde 1 birimlik artış adiponektin seviyesinde 0,34 mg/L'lik azalma ile ilişkilidir. DM varlığı ise adiponektinde 3,77 mg/L'lik azalma ile ilişkilidir.

Tablo 22: Adiponektin Değişkeninin Açıklanması

Bağımlı Değişken ADİPONEKTİN		
Sabit	14,62	0.030
BKİ	-0.34	0.01
DM	-3,77	0.00
HDL	0,10	0.03
R-kare	0.142	
F=6,840	0.20	
F testi (p değeri)	0.000	

8 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 biridir³⁰. 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 değiştirilebilen 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 saptanmıştır¹. Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektin, leptin, resistin, angiotensin gibi hormonların da KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir³. Ancak hala koroner arter hastalığının başlangıç şekli ve ortaya çıkaran faktörler tam anlamıyla ortaya çıkarılamamıştır.

Adiponektin ve leptin yağ dokusundan salgılanan iki peptid hormondur⁷⁴. 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 bilinmektedir³⁴. 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^{197,110}.

Adiponektin beyaz adipoz dokuda sentezlenir ve serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Diğer adipokinlere zıt olarak dolaşımdaki düzeyi, vücut yağ miktarı ve insülin direnci ile negatif korelasyon gösterir⁹⁶. Çok sayıdaki prospektif çalışma ile düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve artmış metabolik sendrom ve tip2 DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle adiponektin seviyesini artıracak girişimler insülin direnci ve glukoz toleransını iyileştirmek ve olasılıkla kardiyovasküler hastalıklardan korumak için bir tedavi hedefi olarak önerilmiştir¹¹¹. 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 KVH riskin major nedeni olarak düşük adiponektin seviyeleri önerilmiştir¹¹⁰. 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 çalışmasıdır⁴⁷. Bu çalışmada adiponektin seviyeleri ile KVH riski arasında ilişki saptanmamıştır. Yine Amerika Hintlileri üzerinde yapılan prospektif bir çalışma olan Strong Heart çalışmasında, adiponektin ile yeni gelişen koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunamamıştır⁵⁹. Ayrıca yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek adiponektin seviyeleri artmış koroner olay riski ile ilişkili bulunmuştur⁶⁸. 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 adiponektin ile ölümcül olmayan MI ve kardiyak ölümden oluşan son noktada ihmal edilebilir bir ilişki saptanmıştır¹¹². 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 sürülmüştür¹⁰⁰. Yine başka bir çalışmada kararsız anginalı hastalarda, stabil angina ve kontrol grubuna göre daha düşük adiponektin seviyeleri saptanmıştır⁹⁹. Pilz ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada 608 kararlı anginalı ve 378 kararsız anginalı hasta grupları arasında adiponektin seviyeleri benzer, ancak kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur⁹⁸. 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 saptanmıştır⁶⁷.

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 belirtmişlerdir¹¹². 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 moleküldür¹¹⁴. 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 hormondur⁷⁰. Esas fonksiyonu vücudun enerji dengesini düzenlemek olsa da üreme, hematopoez, glukoz ve yağ metabolizması gibi pek çok metabolik süreçte rol oynamaktadır⁷⁷. Leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri konusunda, literatürde, çok sayıda çelişkili bilgi mevcuttur⁸⁹. 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 göstermektedir²¹⁴. 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 tanımlanmıştır¹⁹⁷. 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 bulunmuştur²⁷⁷. Daha yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ise leptin ile kardiyovasküler olay riski arasında ilişki bulunamamıştır^{198,199,200,201}. 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 gösterilmiştir²⁰⁴. Bir başka çalışmada ise leptinin miyokardiyal hasarlanmayla ilişkili kardiyak disfonksiyon ve

kalp yetersizliğine karşı koruyucu ve yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁸⁶. 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 etmişlerdir⁸³. Bizim çalışmamızda AKS, Stabil KAH ve normal koroner arter grubu arasında leptin açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. 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 kadında KAH için bağımsız bir risk faktörüdür¹⁵⁰. Obezite ve santral obezite genel mortalitede de artışa neden olmaktadır⁶¹. Yapılan çalışmalar yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir⁶¹. Abdominal obezite batın bölgesinde yağ toplanmasıdır. Çeşitli çalışmalarda abdominal obezitenin metabolik süreçler üzerindeki zararlı etkilerini intraabdominal yağ depoları aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir⁹¹. 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. Çalışmamızda batın 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 HL 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.

Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması, ayrıca erkeklerde testesteronun leptin salgısını baskılayıcı özelliği sayesinde, kadınlarda leptin düzeyi erkeklere oranla fazladır¹⁷⁸. Bizim çalışmamızda ise her 3 grupta da leptin ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Elde ettiğimiz lineer regresyon sonuçlarına göre erkek cinsiyet leptin seviyesinde 0,16 ng/ml' lik azalma ile ilişkilidir. Sonuçlar ileri düzeyde anlamlıdır. LEP rs7799039 gen varyantının yaş ve cinsiyet ile ilişkisine baktığımızda ise genotipler arası istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Leptinin yağ metabolizması, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom ile olan ilişkisi bilinmektedir⁹². Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda leptin ile bel çevresi, BKİ, obezite, DM, sistolik kan basıncı arasında pozitif ilişki bulunmuştur^{124,291,293}. Çalışmamızın bu

kısımında, mevcut bilgilerle tutarlı olarak, leptin ile bel çevresi, ağırlık, BKİ, HT ve DM hikayesi, obezite ve sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Ancak sadece DM , BKİ , obezite (sadece AKS grubunda) ile leptin arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. DM varlığı leptinde 3,5 ng/ml'lik artışla, BKİ' de 1 birimlik artış ise leptinde 0,44 ng/ml' lik artışla ilişkilidir.

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 saptamışlardır¹³³. 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 saptamışlardır¹⁴⁶. Bizim çalışmamızda ise gensini skoru ile serum leptin düzeyi arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Adiponektinin yaş ve cinsiyetle olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda, yaşlılarda ve kadınlarda da yüksek serum adiponektin düzeyleri bildirilmiştir^{36,38,43}. Çalışmamızda ise her 3 grupta da adiponektin ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde ise adiponektin ile yaş arasında zayıf da olsa istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu. Cinsiyete bakıldığında ise AKS ve NKA grubunda kadınlarda adiponektin seviyesi sıra ortalamaları yüksek saptanmışken, stabil KAH grubunda erkeklerde adiponektin sıra ortalamaları daha yüksek saptandı ancak sonuçlar istatistiksel anlamlı değildi.

Yaptığımız çalışmada, daha önce bildirilenlere benzer olarak, her 3 grupta da serum adiponektin seviyesi ile ağırlık, bel çevresi, BKİ, DM, HL öyküsü (stabil KAH ve NKA grubunda), sigara kullanımı (stabil KAH ve NKA grubunda) ve obezite arasında negatif ilişki olduğu görüldü ancak bunlardan sadece DM-adiponektin ilişkisi anlamlı sonuç verdi. Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde ise literatürle uyumlu olarak adiponektin ile DM, bel çevresi ve BKİ arasındaki ters ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

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^{122,115}. 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 $r=-0.430$, $p=0.019$). LEP rs 7799039 gen varyantının total ve visseral yağ alanı ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hipertansiyon ile adiponektin arasındaki ilişkiliyi araştıran çok sayıda çelişkili çalışma mevcuttur. Furahashi ve ark.ları sadece insülin rezistansı olan hipertansiflerde düşük adiponektin seviyeleri saptarken¹⁰⁴, Iwashima ve ark.ları ise genç, normal kilolu ve İR olmayan bireylerde de düşük adiponektin seviyeleri tespit etmişlerdir¹⁰⁵. Çalışmamızda her 3 grupta da adiponektin ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sigara kullanımı ile adiponektin seviyeleri arasında negatif,¹¹⁶ alkol kullanımı ile pozitif ilişki¹¹⁸ olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle tutarlı olarak stabil KAH ve NKA grubunda adiponektin sıra ortalamaları daha düşük, alkol kullananlarda kullanmayanlara oranla daha yüksek saptandı. AKS grubunda ise tam tersi gözlenmiştir. Ancak hiçbirisi istatistiksel anlamlı saptanmamıştır. Leptin ile alkol alımı ve sigara kullanımı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir¹¹⁹. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, 3 grupta da sigara ve alkol kullananlarda leptin seviyesi sıra ortalamaları daha düşük saptanmış olup sadece NKA grubunda sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

Adiponektin düzeyleri, açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukozu, oral glukoz tolerans testinin 2.saatindeki 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 göstermektedir⁹⁶. 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 ilişki gözlenmiş ancak c peptid ve tokluk kan şekeri sadece stabil KAH grubunda, diğerleri ise NKA grubunda anlamlı saptanmıştır. BUN, kreatinin, HDL kolesterol ile pozitif ilişki gözlenmiş olup istatistiksel anlamlı bulunamamıştır. Serum total adiponektin düzeyi ile AKŞ, TKŞ, HbA1c, AST, ALT, GGT, hematokrit 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^{147,228,231,232}. Leptin böbrekler yoluyla kandan temizlenmektedir. Kronik renal yetersizlik hastalarındaki iştahsızlığın nedeni olarak leptin düzeyindeki 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 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 arasındaki 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 öngörmeye bağımsız bir değişken olarak kullanılabileceği saptanmıştır¹²⁰. 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^{123,125}, bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır^{126,127}. 2 çalışmada ise sadece erkeklerde adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanmıştır^{129,131}. Çalışmamızda KİMK ile adiponektin arasında pozitif ilişki gözlenmiş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Kiriş ve ark.ları artmış serum leptin düzeyleri ve MS varlığının karotis arterlerde erken ateroskleroz belirteci olan artmış KİMK ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir¹³². Çalışmamızda ise KİMK ile serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Rs 7799039 genotiplerinin KİMK ile ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda NAFLD, KV olaylar için ek bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda alkole bağlı olmayan KC yağlanması ile KAH ciddiyeti arasında pozitif bağıntı olduğu gösterilmiştir¹². Çalışmamızda hepatosteatozun derecesi, AKS ve SAP grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış bulundu. Yapılan çalışmalarda serum leptin seviyeleri hepatosteatozun şiddeti ile korele olarak artmış bulunmuştur. Leptin ve hepatosteatoz arasındaki ilişkide leptinin hepatik insülin direncinde patolojik rol oynadığı ve /veya periferik leptin direnci nedeniyle yağlanmayı engelleyici etkisini kaybettiği düşünülmektedir¹⁰. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük adiponektin seviyeleri İR ve BKİ' den bağımsız olarak NASH ile bağlantılı bulunmuştur⁶. 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. Rs 7799039 genotiplerinin hepatosteatoz ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeylerinde ACE inh/ARB tedavisi ile artış olduğu belirtilmiştir¹⁵². Çalışmamızda ACE inh. kullananlarda serum adiponektin seviyesi sıra ortalamaları daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Serum adiponektin seviyesi ile insülin ve metformin tedavisi arasında ilişki saptanamamıştır. İnsülin tedavisi alanlarda serum leptin seviyesi sıra ortalaması daha yüksek ancak istatistiksel anlamsızdır. Metformin tedavisi alanlarda ise leptin seviyesi sıra ortalamaları daha yüksek olup istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür. Bu bize insülin ve metformin kullanan hastalardaki 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 ve BKİ ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır, katsayılar %5 seviyesinde anlamlı bulunmuştur. Sonuçlara göre DM varlığı adiponektinde 3,77 mg/L' lik azalma ile ilişkililiken, BKİ'de 1 birimlik artış adiponektinde 0,34 mg/L' lik azalma ile, HDL'de 1 birimlik artış adiponektinde 0,10 mg/L'lik artışla ilişkilidir. Leptin seviyesi ile BKİ ve DM doğru ilişkili, erkek cinsiyet ve yaşla ters ilişkili olarak saptanmıştır. Sonuçlara göre DM varlığı leptinde 3,5 ng/ml' lik artışla, erkek cinsiyet olması 3,28 ng/ml'lik azalma ile, BKİ'nde 1 birimlik artış leptinde 0,44 ng/ml' lik artışla, yaşta 1 birimlik artış ise leptinde 0,16 ng/ml' lik azalma ile ilişkilidir. Serum leptin ve adiponektin seviyesinin en güçlü belirleyicisi DM değişkeni olarak saptanmıştır.

Bireyler arası leptin düzeyi farklılıkları, benzer düzeylerde leptin ile hastalık ilişkilerinin farklı oluşu araştırmacıları bunu açıklayabilecek leptin geninin ve reseptör kodlayıcı genin varyantlarını araştırmaya sevk etmiştir.

Mevcut çalışmamızda gruplara genel olarak baktığımızda yüksek serum leptin düzeyleri AA genotipte belirgin iken (AA; 14,63 ng/ml, GA; 7,37 ng/ml, GG; 5,88ng/ml) sonuçlar istatistiksel anlamlı saptanmadı. Çalışmamız literatürdeki bazı çalışmalar^{222,223,224} ile uyumlu iken Le Stunff ve ark. obez kızlarda yaptıkları bir çalışma²²⁵ ile uyumlu değildi. Grupların kendi içinde leptin düzeyi ile genotip ilişkisine baktığımızda ise anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Obezite üzerine yapılmış çalışmalarda ise G alelinin ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir. GA genotipi Kuzey Amerikan Kafkas kadınlarda ciddi obezite ile ilişkili bulunmuştur²⁴⁴. Mammes ve ark. G alelinin fazla kilolularda prevalansının A aleline göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir²³⁵. Bu çalışmalardaki uyumsuz bulgular yaş ilişkili ve/veya cinsiyet spesifik etkilerden kaynaklanabilir. Vaskü ve ark. nın stent restenozu üzerine LEP 2548G/A ve LEP 188C/A gen polimorfizmlerinin etkisini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada ise obezite, vücut yağ oranı , bel/kalça oranı ile genotipler arası ilişki saptanmamıştır²⁹². Biz çalışmamızda

AA genotipte BMI ortalaması 29,2 olup diğer gruplardan yüksekti ancak bu istatistiksel anlamlı bulunmadı. Hasta sayısı daha yüksek tutulsaydı daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi. Obezite ile de anlamlı ilişki saptanmadığı gibi total vücut yağ dokusu ve viseral yağ dokusu ile de herhangi bir ilişki saptanmadı. Diğer risk faktörleri ile ilişkisine baktığımızda KİMK, hepatosteatoz, HT, DM ve aile öyküsü ile anlamlı ilişki saptanmadı. AA genotipine baktığımızda ise hiperlipidemi ile ilişkisi GA ve GG genotipine göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

98 PKG uygulanan hasta grubunda 6 aylık izlemde LEP 2548G/A ve LEP 188C/A gen polimorfizmlerinin restenoz ile ilişkisi değerlendirilmiş ancak anlamlı fark saptanmamıştır. BMI ve vücut yağ oranı, bel/kalça oranı ile de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmada GA genotipinin AA ve GA genotiplerine oranla belirgin şekilde çok damar hastalığı (2 ve üstü olarak tanımlanmıştır) ile ilişkili bulunmuştur²⁹². Bunun üzerine KAH ciddiyeti için bir marker olarak kullanılması için erken olduğu belirtilmiş ancak araştırılması, üzerine çok çalışma yapılması gereken bir konu olarak işaret edilmiştir. Bu bağlamda ekibimiz koroner arter hastalığı yaygınlığının ve ciddiyetinin LEP rs 7799039 gen polimorfizmi ilişkisini incelemeyi amaç edinmiş ve koroner anjiyografi skorlama sistemlerinden gensini skoru ve damar skorlaması kullanarak genotip ilişkisine bakmıştır. Sonuçlara baktığımızda ise GA genotip literatürdeki tek örnekle uyumlu olarak yüksek gensini skoru ve 2 damar ve 3 ve üstü damar hastalığı grupları ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmuştur.

9 SONUÇ:

Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde serum total adiponektin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmada incelenen 3 grupta da total ve viseral yağ alanı ile serum total adiponektin düzeyi arasında negatif, serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış ve sonuçlar Akut Koroner Sendrom grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar spesifik olarak toplu değerlendirilmiş ve serum leptin düzeyi ile hepatosteatozun şiddeti arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

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. Ancak çalışmada, viseral yağ alanı ve obezite ile kardiyovasküler hastalık

riski arasında güçlü ilişki yanında, obezite ile adiponektin arasında negatif ancak istatistiksel anlamlı bulunmayan, obezite ile leptin arasında ise pozitif korelasyon (istatistiksel anlamlı) saptanmıştır. Bu sonuç, obezitede artmış kardiyovasküler riskin altında yatan nedenin azalmış adiponektin ve artmış leptin seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum total adiponektin ve leptin seviyeleri ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif ilişki saptanmış olup bu sonuçlar artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Güncel çalışmalar adiponektin ve leptinin KAH riskinden çok metabolik durumu belirlediğine işaret etmekle beraber literatürde bu konuda yayınlanmış çok sayıda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Serum adiponektin ve leptin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında direkt bir ilişki varlığı, daha önceki 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 LEP rs7799039 gen polimorfizmi ile leptin seviyeleri arasında literatürle uyumlu olacak şekilde AA genotipte daha yüksek leptin seviyeleri saptanmış olup istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Grup içlerinde bu ilişkiye baktığımızda ise leptin seviyesinin anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür.

Literatürde bazı nadir gen varyantlarının HT ve erken ateroskleroz göstergesi KİMK ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Biz çalışmamızda KİMK, HT, DM, aile hikayesi, hepatosteatoz ve vücut total ve viseral yağ alanı ile LEP rs7799039 gen varyantlarının ilişkisini saptamadık. Ancak AA genotip ile hiperlipidemi varlığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Literatürde obezite ile G alel sıklığı ilişkili çalışmalar bulunmasına karşın obezite ile ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Biz çalışmamızda obezite ile ilişki saptamadık.

Vaskü ve ark. nın stent restenozu ile LEP geninin yaygın polimorfizmlerinin ilişkisini araştırdıkları çalışmada restenoz ile anlamlı ilişki bulunmamış ancak LEP rs7799039 polimorfizmi GA genotipinde 2 ve üstü damar hastalığı sıklığı, GG ve AA genotiplere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmış²⁹². Bu ilişkinin varlığının konfirme edilmesi leptinin farklı bireylerde farklı etkilerinin anlaşılmasına ve gelecekte genetik kardiyovasküler risk skorlama sistemlerinin oluşturulmasına ışık tutacaktır. Biz çalışmamızda literatürdeki bu tek örnek ile uyumlu olarak, Gensini skoru, 2 damar hastalığı ve 3 ve üstü damar hastalığı gruplarında GA genotip sıklığını anlamlı olarak yüksek bulduk. Böylece çalışmamız göstermiştir ki; koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile GA genotipi ilişkilidir.

Genetik alanındaki gelişmeler kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok kompleks hastalığın genetiğini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bizim çalışmamız için de öncelikli hedef, leptinin bireylerde farklı etkilerinin açıklanmasına katkı sağlamaktan öte klasik risk faktörlerine sahip olan veya olmayıp kardiyovasküler hastalığa sahip olanlarda sorumlu genlerin bulunmasına katkı sağlamak ve yeni genetik kardiyovasküler risk skorlama sistemlerinin oluşturulup gelişmesine katkıda bulunmaktır. Bu sayede kardiyovasküler riski yüksek bireyler erken tanınabilecek dahası belki gelecekte genetik alanındaki yeni gelişmelerle beraber sorumlu genlerin kaldırılması veya tedavisi mümkün olabilecektir.

Bu bağlamda, LEP rs 7799039 gen polimorfizminin genetik marker olarak kullanılabilmesi henüz erken olsa da leptin gen polimorfizmleri üzerinde daha uzun süre çalışılması gerekli ve önemli bir konu olarak kardiyoloji alanında yer almaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

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. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. World J Gastroenterol 2011; 17(23): 2801-2811.
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.Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007; 58: 513-522.
5. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res 2009; 335: 191-203.
6. 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 hepaticsteatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes in vitro. Biochem Biophys ResCommun 2006; 350: 731-735.

7. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007; 65: S140-146.
8. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar 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.
9. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3893-3897.
10. Ikechi G, Okpechi, Brian L, Rayner, Lize van der Merwe et al. Genetic Variation at Selected SNPs in the leptin gene and association of alleles with markers of kidney disease in a Xhosa Population of South Africa. *Plos ONE* 2010; 5(2): 9068.
11. Bjornheden T, Evaldsson M, Wiklund O. A method for the assessment of hypoxia in the arterial wall, with potential application in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 178-185.
12. 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.
13. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-18.
14. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004; 110: 2032-2038.
15. 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.
16. Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2319-2324.
17. Gaukrodger N, Mayosi BM, Imrie H, Avery P et al. A rare variant of the leptin gene has large effects on blood pressure and carotid intima-medial thickness: a study of 1428 individuals in 248 families. *J Med Genet* 2005; 42: 474-478.
18. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawaguchi Y et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol and Metab* 2002; 87: 2909-2912.
19. Thanassoulis G, Ramachandran S et al. Genetic Cardiovascular Risk Prediction-Will we get there?. *Circulation* 2010; 122(22): 2323-2334.
20. 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.
21. Ballerman BJ. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* 1999; 56: 1154-1155.
22. Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
23. 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.
24. Okpechi IG, Pascoe MD, Swanepoel CR, Rayner BL. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 365-367.
25. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6: 1123-1134.

26. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128-2132.
27. Rudberg S, Persson B. Serum leptin levels in young females with insulindependent diabetes and the relationship to hyperandrogenicity and microalbuminuria. *Horm Res* 1998; 50: 297-302.
28. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844-850.
33. Haffner S, Cassells HB. Metabolic syndrome - a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 359-370.
34. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487.
35. P. Christian Schulze, Jürgen Kratzsch. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clinica Chimica Acta* 2005; 362: 1-11.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Gordon DJ, Probstfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
40. 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. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication 2002 No: 02- 5215
41. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227-239
42. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585- 1590.
43. 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.
44. Wolk R, Johnson BD, Somers VK. Leptin and the ventilatory response to exercise in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1644- 1649.

45. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M., Castelli W.P., Wilson P.W. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 1994; 35: 871-882.
46. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002; 1: 1-12.
47. 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.
48. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
49. Doehner W, Rauchhaus M, Godsland IF, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73– 81.
50. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83 : 1194
51. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, et al. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 727– 735.
52. Kenneth A. Perkins, Carolyn Fonte. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels: *Nicotine and Tobacco Research* 2001; vol 4, issue 4: 459-466.
53. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
54. Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Ryan AS, Nicklas BJ, Poehlman ET. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. *Metabolism* 1997; 46: 450– 453.
55. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
56. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
57. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
58. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 303
59. Lindsay R., Resnick E.H. et al. Adiponectin and coronary heart disease: The Strong Heart Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: e15-e16.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. Onat A, Hergenç G, Can G. İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 29-34.
66. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-48490.
67. 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.
68. 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.
69. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
70. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60
71. 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.
72. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1988; 338: 1042.
73. 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* 1998; 80: 805.
74. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-365.
75. Cypess M.A, Lehman S, William G, Tal I et al. Identification and importance of Brown adipose tissue in adult humans. *New Eng J of Med.*2009; 360: 1509 -1517.
76. Montague C T, S O’Rahilly. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-888.
77. Çiftçi Ç. et al. — The Adipocyte Hormones and Relationship with Metabolic Syndrome Components. *European Journal of Clinical Investigation* 2006; 36: 282.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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
82. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 721–728.
83. Sattar N, Wannmethee G, et al. Leptin and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Systematic Review. *J Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 167-175
84. 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.

85. Anna Karla Carneiro Roriz, Adriana Lima Mello, Juliana Fontes Guimarães, Fabiana Cajuhny dos Santos, Jairza Maria Barreto Medeiros, Lílían Ramos Sampaio. Imaging Assessment of Visceral Adipose Tissue Area and Its Correlations with Metabolic Alterations. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(6): 698-704.
86. 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.
87. 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.
88. Vague J. La différenciation sexuelle. Facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947; 30: 339–340.
89. 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.
90. Pouliot MC, Despre`s JP, 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.
91. Despre`s JP. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991; 15: 45–52.
92. Galletti F, [D'Elia et al.](#) 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.
93. 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; 57(8): 1130-1134.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85–89.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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; 165(2): 164-174.
108. 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.
109. 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; 29(6): 1377-1379.
110. 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.
111. 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: 194–205.
112. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623-629.
113. 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.
114. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599–2606.
115. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA et al. The relationships between IGF-1 and CRP, NO, leptin, and adiponectin during weight loss in the morbidly obese. *Obes Surg* 2010; 20(5): 623-632.
116. Yoshio Iwashima, Tomohiro Katsuya, Kazuhiko Ishikawa, Iwao Kida et al. Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension* 2005; 45: 1094-1100.
117. Misra A, Garg A. Leptin: its receptor and obesity. *J Invest Med* 1996; 44: 540-548
118. Sierksma A, Heine R et al. Effect of Moderate Alcohol Consumption on Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- α and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27; 184–189.
119. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res* 1998; 6(3):179-186.

120. Holaj R, Spacil J, Petrasek 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.
121. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882-1887.
122. D'Adamo M, Buongiorno A, Maroccia E et al. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998;47:1625-1629.
123. 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.
124. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG and Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 1407-1433
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrientsensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684 - 688.
129. 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.
130. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin; leptin as a novel placenta derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
131. 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.
132. 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.
133. Dursunoğlu D, Göksoy H et al. Koroner arter hastalarında CRP, adiponektin ve Gensini skoru arasındaki ilişki. *Anadolu Kardiyol Derg (196)* 2011; 11: 195-200.
134. Klein S, Coppack SW, Mohamed Ali V et al. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987.
135. Vila R, Adan C, Rafecas I et al. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zuckerrats. *Endocrinology* 1998; 139: 4466-4469.
136. Hill RA, Margetic S, Pegg GG et al. Leptin: its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obesity* 1998; 22: 765-770.
137. Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, et al. Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol* 1997; 272: R1800-R1808.
138. Zeng J, Patterson BW, Klein S, et al. Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: E1102-E1106.

139. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod* 2000; 5: 18–24.
140. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 585–589.
141. Kieffer T, Habener JF. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic b-cells. *Am J Physiol* 2000; 278: E1– E14.
142. Kieffer TJ, Heller RS, Habaner JF. Leptin receptors expressed on pancreatic b-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 522–527.
143. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339– 343.
144. Nowak K, Mackowiak P, Nogowski L, Szkudelski T, Malendowicz. Acute action on insulin blood level and liver insulin receptor in the rat. *Life Sci* 1998; 63: 1347 – 1352.
145. Muoio DM, Dohm GL, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscle isolated from obese ob=ob mice. *Am J Physiol* 1999; 276: E913–E921.
146. 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* 2007-06-17.
147. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45: 695–698.
148. Tataranni P, Larsen DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 1996; 271: E317 – E325.
149. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 163–169.
150. 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.
151. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, et al. Serum leptin is increased in growth hormonedeficientadults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 1997; 46: 812–817.
152. 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.
153. Janssen YJH, Frölich M, Deurenberg P et al. Serum leptin levels during recombinant human GH therapy in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 650–654.
154. Kriström B, Carlsson B, Rosberg S, et al. Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2735–2741.
155. Scacchi M, Pincelli AI Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obesity* 1999; 23: 260–271.
156. Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 297–314.
157. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 869-876.

158. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-446.
159. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, Collier GR, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 29-34.
160. La Cava A & Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4: 371-379.
161. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal* 2001; 15: 2565-2571.
162. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004; 82:4-11.
163. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles A-M et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB Journal* 1998; 12: 747-752.
164. Kume K, Satomura K, Nishisho S et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50:159-69.
165. Mukesh Singh, Updesh S. Bedi, Param P. Singh, Rohit Arora, Sandeep Khosla. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *International Journal of Cardiology* 2010; 140: 266-271.
166. M Wauters, I Mertens, M Chagnon, T Rankinen, RV Considine, YC Chagnon, LF Van Gaal and C Bouchard. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *International journal of Obesity* 2001; 25: 714-720.
167. Banks WA. Leptin transport across the blood brain barrier: Implication for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 125-133.
168. M Heo, RL Leibel, KR Fontaine, BB Boyer, WK Chung, M Koulu, MK Karvonen, U Pesonen et al. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *International Journal of Obesity*; 2002; 640-646.
169. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M et al. The expression of leptin and its receptors in preovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 467-472.
170. Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P et al. Leptin and reproduction. *HumReprod Update* 2000; 6: 290-300.
171. Lisa Gallicchio, Howard H Chang, Dana K Christo, Lucy Thuita et al. Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *BMC Medical Genetics* 2009; 10: 103-112.
172. Valentina Paracchini, Paola Pedotti and Emanuela Taioli. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 101-114.
173. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP et al. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 742-747
174. Casabiell X, Pineiro V, Vega F, et al. Leptin, reproduction and sex steroids. *Pituitary* 2001; 4: 93-99.
175. Saukko M, Kesaniemi YA, Ukkola O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(5): 425-430.
176. Quinton ND, Laird SM, Okon MA, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 16-19.
177. Salopuro T, Pulkkien L, Lindström J, Valle TT et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *International Journal of Obesity* 2005; 29: 1245-1251.

178. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243–3246.
179. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE et al. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999; 48: 378–384.
180. Oliveira AM, Nashimoto AG, Lloyd RV. Leptin and leptin receptor mRNA are widely expressed in tumors of adipocytic differentiation. *Mod Pathol* 2001; 14(6):549-555.
181. Morash B, Johnstone J, Leopold C, Li A, Murphy P, Ur E, Wilkinson M. The regulation of leptin gene expression in the C6 glioblastoma cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 165: 97-105.
182. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 1998; 83: 1059-1066.
183. Umemoto Y, Tsuji K, Yang F-C, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, Nakahata T. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 3438-3443.
184. Dieudonne M-N, Machinal-quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu M-C, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 622-628.
185. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 8: 1533–1540.
186. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(22):1704-1711.
187. Chu NF, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Glycemic status and soluble tumor necrosis factor receptor levels in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1085–1092.
188. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–1686.
189. Parhami F, Tintut Y, Ballard A et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001; 88: 954–960.
190. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, et al. NGF, BDNF, leptin, and mast cells in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 357–360.
191. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919–1924.
192. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1–10.
193. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328–337.
194. Leyva F, Anker SD, Egerer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJ. Hyperleptinemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur Heart J* 1998; 19: 1547–1551.
195. Attoub S, Noe V, Pirola L, Bruyneel E, Chastre E, Mareel M, Wymann MP, Gespach C. Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho and rac-dependent signalling pathways. *FASEBJ* 2000; 14: 2329-2338.
196. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246: 409–418.

197. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052–3056.
198. 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.
199. 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.
200. 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; 14: 1694–1701.
201. 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.
202. Piemonti L, Calori G, Mercalli A et al. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor-alpha receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2003; 26: 2883–2889.
203. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1617–1622.
204. Ivy A, Kua, Ramin Farzaneh-Fara, Eric Vittinghoff, Mary H. Zhang, Beeya Na, Mary A. Whooley. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2010; 217: 503–508.
205. Hardwick JCH, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SIH, Peppelenbosh MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121: 79–90.
206. Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215–223.
207. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53(suppl 1): 152–158.
208. Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 7–9.
209. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 789–801.
210. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39: 496–501.
211. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1404.
212. Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC. The l-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127: 1–11.
213. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293–297.
214. Vecchione C, Maffei A, Colella S, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 168–173.
215. Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903–908.
216. Mastronardi CA, Yu WH, McCann SM. Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5721–5726.

217. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, Sato N: Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001; 34: 288-297.
218. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 33–65.
219. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 48–56.
220. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E et al. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese (Lep^{ob})mice. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2382–2390.
221. Sundell J, Huupponen R, Raitakari OT, Nuutila P, Knuuti J. High serum leptin is associated with attenuated coronary vasoreactivity. *Obes Res* 2003; 11: 776–782.
222. Porreca E, Di Febbo C, Fusco L et al. Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women. *Atherosclerosis* 2004; 172: 175–180.
223. Islam MS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V. Rat insulinoma derived pancreatic beta cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 851-855.
224. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with instent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074–2081.
225. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR et al. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci* 2000; 98: 531–535.
226. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919–1924.
227. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 176–181.
228. Maingrette F, Renier G. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C. *Diabetes* 2003; 52: 2121–2128.
229. O'Rourke L, Yeaman SJ, Shepherd PR. Insulin and leptin acutely regulate cholesterol ester metabolism in macrophages by novel signaling pathways. *Diabetes* 2001; 50: 955–961.
230. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem* 2002; 277: 42557–42562.
231. Rainwater DL, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis* 1997; 132: 237–243.
232. Kaouther Snoussi, A Donny Strosberg, Noureddine Bouaouina et al. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6: 38-48.
233. Nikos Yiannakouris, Labros Melistas, Mary Yannakoulia, Keisha Munga, Christos S. Mantzoros. The 2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones* 2003; 2(4): 229-236.
234. Silver DL, Jiang XC, Tall AR. Increased high density lipoprotein (HDL), defective hepatic catabolism of ApoA-I and ApoAII, and decreased ApoA-I mRNA in ob/ob mice. Possible role of leptin in stimulation of HDL turnover. *J Biol Chem* 1999; 274: 4140–4146.
235. Mammés O, Betoulle D, Aubert R, et al. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene. *Diabetes* 1998; 47: 487-489.

236. Mammés O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 391-394.
237. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin gene promoter region (-2548 g/a) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002; 34: 355-359.
238. Ridker PM. High-sensitif C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–1818.
239. Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougneres P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes* 2000; 49: 2106-2200.
240. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2181–2185.
241. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and HDL. *Metabolism* 2003; 52: 1113–1116.
242. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048–1054.
243. Stocker R, Kearney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84(4): 1381–478.
244. Li WD, Reed DR, Lee JH, et al. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet* 1999; 63: 227-234.
245. Kearney JF et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434–439.
246. Watson AM, Poloyac SM, Howard G, Blouin RA. Effect of leptin on cytochrome P-450, conjugation, and antioxidant enzymes in ob/ob mouse. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 695–700.
247. Ozata M, Uckaya G, Aydin A, Isimer A, Ozdemir IC. Defective antioxidant defense system in patients with a human leptin gene mutation. *Horm Metab Res* 2000; 32: 269–272.
248. Kutlu S, Canpolat S, Aydin M et al. Exogenous leptin increases lipid peroxidation in the mouse brain. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 233–236.
249. Dong F, Zhang X, Ren J. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPHoxidase pathway. *Hypertension* 2006; 47: 222–229.
250. Porreca E, Di Febbo C, Moretta V et al. Circulating leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004; 175: 139–143.
251. Nakanishi S, Yamane K, Kamei N et al. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism* 2005; 54: 194–199.
252. Ng CJ, Shih DM, Hama SY et al. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005 ;38: 153–163.
253. Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, Chen JF et al. Association of 2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83(24): 2119-2123.
254. Mackness B, Durrington P, McElduff P et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 2775–2779.
255. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1728–1733.

256. Uzun H, Zengin K, Taskin M, et al. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2004; 14: 659–665.
257. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426–429.
258. Corsonello A, Malara A, Ientile R, Corica F. Leptin enhances adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in healthy subjects. *Obes Res* 2002; 10: 306.
259. Tsu-Nai Wang, Meng-Chuan Huang, Wen-Tsan Chang et al. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese Aborigines. *Obesity* 2006; 14: 183–187.
260. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288: 2008–2014.
261. Canavan B, Salem RO, Schurgin S et al. Effects of physiologic leptin administration on markers of inflammation, platelet activation and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5779–5785.
262. Thogersen AM, Soderberg S, Jansson JH et al. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 33–40.
263. De Mitrio V, De Pergola G, Vettor R et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-I is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass, and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism* 1999; 48: 960–964.
264. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
265. Soderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahren B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245: 533–543.
266. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47: 141–150.
267. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227–2234.
268. Shin HJ, Oh J, Kang SM, et al. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 18–24.
269. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33: 95–102.
270. Barton M, Carmona R, Ortman J, Krieger JE, Traupe T. Obesity associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 826–837.
271. Glader CA, Birgander LS, Soderberg S et al. Lipoprotein(a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 198–208.
272. Porreca E, Di Febbo C, Vitacolonna E et al. Transforming growth factor-beta 1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and leptin. *Am J Hypertens* 2002; 15: 759–765.
273. Ghosh J, Murphy MO, Turner N et al. The role of transforming growth factor beta1 in the vascular system. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 28–36.

274. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001; 88: 954–960.
275. Wallerstedt SM, Eriksson AL, Niklason A, Ohlsson C, Hedner T. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension. *Blood Press* 2004; 13: 243–246.
276. 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.
277. 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.
278. Ye XW, Xiao M, ye J, Zhang XY et al. The polymorphism 2548G/A in leptin and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunogenet*. 2011; 38(1): 45-50.
279. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med* 2004; 256: 128–136.
280. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C et al. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63–69.
281. Meisel SR, Ellis M, Pariente C et al. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction. *Cardiology* 2001; 95: 206–211.
282. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 805–810.
283. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3872–3878.
284. Zhao SP, Wu ZH. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta* 2005; 360: 133–140.
285. Toruner F, Akbay E, Cakir N et al. Effects of PPAR gamma and PPAR alfa agonists on serum leptin levels in diet-induced obese rats. *HormMetab Res* 2004; 36: 226–230.
286. De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Clin Invest* 1996; 98:1004–1009.
287. Winnicki M, Somers VK, Accurso V et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation* 2002; 106: 289–291.
288. Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 503–509.
289. Takizawa H, Ura N, Saitoh S, et al. Gender difference in the relationships among hyperleptinemia, hyperinsulinemia, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 357–368.
290. Barba G, Russo O, Siani A, et al. Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern. *Obes Res* 2003; 11: 160–166.
291. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.
292. Bienertova-Vasku JA, Vasku A and Hlinomaz O. Are common leptin promoter Polymorphisms associated with restenosis after coronary stenting? *Heart Vessels* 2007; 22: 310-315.
293. Kunz I, Schorr U, Klaus S et al. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 26–32.
294. Matti K, Karvonen, Ullamari Pesonen, Paula Heinonen et al. Identification of new sequence variants in the leptin gene. *J Clin Endocrinol and Metab* 1998; 83(9): 3239-3242.
295. Canatan H, Bakan I, Akbulut M, et al. Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr Res* 2004; 30: 95–105.

296. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE et al. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 535–541.
297. Uckaya G, Ozata M, Sonmez A et al. Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 1999; 31: 435–438.
298. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E et al. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 59–62.
299. 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.
300. Takekoshi K, Motooka M, Isobe K et al. Leptin directly stimulates catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 426–431.
301. Reseland JE, Mundal HH, Hollung K et al. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids* 2005; 73: 43–49.
302. 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.
303. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 378–382.
304. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1200–1205.
305. Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J et al. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study. *Int. J Obes (Lond)* 2007; 31: 1126–1133.