

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE İNFLAMATUAR
PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU ULUDAĞ

TEZ DANIŞMANI

YRD.DOÇ.DR YUSUF İ. ALİHANOĞLU

DENİZLİ – 2014

Yrd.Doç.Dr. Yusuf İ. ALİHANOĞLU danışmanlığında Dr. Burcu ULUDAĞ tarafından yapılan “Vücut Kitle İndeksi ile İnflamatuvar Parametrelerin İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir

BAŞKAN Prof.Dr. Asuman KAFTAN

ÜYE Prof.Dr. Dursun DURSUNOĞLU

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Yusuf İ ALİHANOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

30/05/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen tez hocam Yrd.Doç.Dr. Yusuf İ. Alihanoglu'na teŐekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan; başta Kardiyoloji A.D. Başkanımız Prof.Dr. Asuman Kaftan olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr. Mustafa Kılıç, Prof.Dr. Dursun Dursunoğlu, Prof.Dr. Halil Tanrıverdi, Prof.Dr. Harun Evrengöl, Yrd.Doç.Dr. Yalın Tolga Yaylalı, Yrd.Doç. Dr. İ. Doğu Kılıç, Yrd.Doç.Dr. Bekir Serhad Yıldız'a, ayrıca tezin hazırlanma sürecinde gösterdiği yardımdan ötürü Doç.Dr. Bilgin Emrecan hocama sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
OBEZİTE.....	4
Obezite Belirteçleri.....	4
Obezitenin Epidemiyolojisi.....	6
Obezitenin Etyolojisi.....	6
Obezitenin Komplikasyonları.....	7
OBEZİTE ve KARDİYOvASKÜLER HASTALIKLAR.....	8
Patofizyoloji.....	8
Obezitenin Kardiyovasküler Yapı ve Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	9
Obezite ve Hiperinsülinemi.....	10
Obezite ve Dislipidemi.....	11

Obezite ve Hipertansiyon.....	11
Obezite ve Koroner Arter Hastalığı	12
Obezite ve Kalp Yetmezliği.....	13
Obezitede Aritmiler ve Ani Ölüm.....	13
Obezite Paradoksu	14
OBEZİTE VE İNFLAMASYON.....	15
C-Reaktif Protein.....	16
Lipoprotein (a) [Lp(a)].....	18
Lp(a)'nın Koroner Arter Hastalığı ve Obezite ile İlişkisi.	19
Endotelial Progenitor Hücreler ve CD34	20
GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
Hasta Grubu.....	23
Biyokimyasal Değerlendirme	24
İstatistiksel Değerlendirme	24
BULGULAR	25
Hastaların Özellikleri.....	25
Grupların Karşılaştırılması.....	28
İnflamasyon Belirteçlerinin Gruplar Arasındaki Farkı.....	33
Korelasyon Analizi	38
TARTIŞMA	43
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AF	Atriyal Fibrilasyon
BKO	Bel/Kalça Oranı
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EPH	Endotelyal Progenitör Hücre
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	Hipertansiyon
HOMA	Homesostasis Model Assessment
hs-CRP	High-Sensitive C-Reactive Protein
ICAM	Intercellüler Adhezyon Molekülü
IL-6	Interlökin-6
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Mİ	Miyokart İnfarktüsü
MS	Metabolik Sendrom

METSAR	Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişkin Tedavi Paneli
Lp(a)	Lipoprotein (a)
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı
TNF-a	Tümör Nekrozis Faktör-a
TFPI	Doku Faktör Yolu İnhibitörünü
TPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansitesli Lipoprotein
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil-1	Obezite ile İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkta Hiperleptinemi	9
Şekil-2	Kemik İliğinden Endotelyal Progenitör Hücrelerin Mobilizasyonu	21
Şekil-3	Gruplar arasındaki hs-crp dağılımı	34
Şekil-4	Gruplar arasındaki Lp(a) dağılımı	35
Şekil-5	VKİ ile Lp(a) arasındaki korelasyon	38
Şekil-6	VKİ ile hs-CRP arasındaki korelasyon	39

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo-1	Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflaması	5
Tablo-2	Obezitenin Yan Etkileri	7
Tablo-3	Obez Bireylerdeki Elektrokardiyografik Değişiklikler	13
Tablo-4	hs-CRP ile kardiyovasküler risk ilişkisi	17
Tablo-5	Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	25
Tablo-6	Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması	27
Tablo-7	Grupların karşılaştırılması	29
Tablo-8	Kadınların VKİ değerlerine göre karşılaştırılması	31
Tablo-9	Erkeklerin VKİ değerine göre karşılaştırılması	33
Tablo-10	İnflamasyon belirteçlerinin gruplara göre karşılaştırılması	35
Tablo-11	Kadınlarda VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	36
Tablo-12	Erkeklerde VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	37
Tablo-13	İnflamatuvar belirteçlerin VKİ ile ilişkisi	38
Tablo-14	Kadınlarda VKİ ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi	39

Tablo-15	Erkeklerde VKİ ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi	40
Tablo-16	hs-CRP ile Diğer Parametrelerin İlişkisi	41
Tablo-17	Lp(a) ile Diğer Parametrelerin İlişkisi	41
Tablo-18	CD34 Pozitif Hücre Seviyesi ile Diğer Parametrelerin İlişkisi	42

ÖZET

Vücut Kitle İndeksi ile İnflamatuvar

Parametrelerin İlişkisi

Dr. Burcu ULUDAĞ

Giriş: Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Aterosklerozun kronik inflamatuvar bir olay olduğu ve patogenezin her aşamasında inflamasyonun rolü olduğu, son yıllarda üzerinde durulan önemli bir konudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemik boyuta ulaşan ve klasik risk faktörlerinden olan obezite ise düşük seviyede inflamatuvar bir durum olarak tanımlanmaktadır. İnsidansı gittikçe artan bu hastalığın aterogenez patogenezindeki rolünün anlaşılması, ilerideki tedavi şemalarının belirlenebilmesi için önemlidir. Bu amaçla çalışmamızda obezite ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi araştırılmış, obezitenin koroner arter hastalığı riskindeki yeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 57 morbid obez, 52 obez, 37 fazla kilolu ve 30 normal vücut kitle indeksine sahip toplam 176 birey alınmıştır. Çalışmaya; diyabetes mellitusu , koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, bilinen aritmisi, romatolojik hastalığı, malignitesi, enfeksiyon ve yakın zamanda geçirilmiş travma/operasyon öyküsü olan bireyler dahil edilmemiştir. Tüm olguların HOMA-IR değerleri hesaplanmış, hs-CRP, lipoprotein(a) ve CD34 pozitif endotelial progenitör hücre seviyelerine bakılmıştır.

Bulgular: İnflamasyon hakkında fikir sahibi olunabilmesi için tüm bireylerde hs-CRP çalışılmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca hs-CRP'nin vücut kitle indeksi ve HOMA-IR değerleriyle pozitif yönde korele olduğu görülmüştür. Yine lipoprotein(a) açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık

olduğu saptanmıştır. Lipoprotein(a) seviyeleriyle; yaş,vücut kitle indeksi, bel çevresi, HOMA-IR, total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid değerlerinin pozitif yönde korele olduğu görülmüştür. HDL-Kolesterol ile lipoprotein(a) arasında ters yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca morbid obezlerin %96,5'nin, obezlerin ise tamamının lipoprotein(a) değerlerinin, koroner arter hastalığı için riskli olan 30 ng/ml'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteci olan CD34 pozitif endotelyal progenitör hücre seviyeleri de çalışılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. hs-CRP ile lipoprotein(a) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, endotelyal progenitör hücre ile hs-CRP ve lipoprotein(a) aralarında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç: Çalışmamız, vücut kitle indeksi artışıyla inflamasyon arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca hs-CRP ve lipoprotein(a) düzeyleri, obez ve morbid obez grupta oldukça yüksek saptanmış olup, bu parametrelerin inflamasyonun bir belirteci olmanın yanında aterogenez patogenezinde de rol aldıkları düşünüldüğünde, vücut kitle indeksi artışı ile bireylerin aslında sahip oldukları toplam riskin ne kadar yükselebileceği öngörülebilir. Bu yüzden adipoz doku artışıyla birlikte bireylerin kardiyovasküler riski ciddi derecede yükselebilir ve primer koruma amacıyla kilo kaybının sağlanması yanında ek kardiyovasküler risk faktörlerinin de agresif bir şekilde tedavi edilmesi uygun olur. Ancak obeziteyle birlikte artan kardiyovasküler riskin daha net ortaya konulması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vücut kitle indeksi, hs-CRP, lipoprotein (a), CD34 pozitif kök hücre, endotelyal progenitör hücre, insülin direnci, koroner arter hastalığı

SUMMARY

The Relationship Between Inflammatory Markers and Body Mass Index

Dr.Burcu ULUDAĞ

Introduction: Cardiovascular diseases are the most important mortality cause in the world. It is an essential elaborated issue in recent years that atherosclerosis is a chronic inflammatory process and inflammation takes place in any stage of its pathogenesis. Obesity which is one of classical risk factors and has turned into an epidemic in both developed and developing countries has been described as a low degree inflammatory process. Understanding the role of obesity on atherosclerosis pathogenesis it is quite substantial for identifying some treatment strategies in the future. So, the aim of this study is to investigate the relationship between obesity and inflammatory markers, and also to evaluate its role as a risk factor in coronary artery disease.

Material and method: Totally 176 patients were enrolled to the study and it was divided into four groups as 57 morbid obese, 52 obese, 37 overweight ones and 30 controls. The individuals with the history of previously known diabetes mellitus, coronary artery disease, congestive heart failure, chronic kidney disease, severe valvular heart disease, arrhythmia, rheumatological disorders or malignity, and also the ones with recently happened inflammation, trauma or operation were excluded from the study. Blood samples were collected and conventional echocardiographic evaluations were performed to all of the patients.

Results: hs-CRP measurements were made in all patients to evaluate inflammatory status and statistically significant difference was found between two groups. Positive correlations were detected between hs-CRP and body mass index, waist circumference and HOMA-IR values. Additionally, lipoprotein (a) levels between the groups were also found to be different. While positive correlations were seen

between lipoprotein (a) and age, body mass index, waist circumference, HOMA-IR, total cholesterol, LDL cholesterol and trygliseride levels, a negative correlation was found between lipoprotein (a) and HDL cholesterol levels. Lipoprotein (a) levels were higher than 30 ng/ml in 96.5% of morbid obese and 100% of obese patients, which indicate risky individuals for coronary artery disease. Besides, there was a statistically significant difference between two groups in terms of CD34 positive endothelial progenitor cell levels, which is an important marker that showing endothelial dysfunction. A positive correlation was also detected between body mass index and CD34 positive endothelial progenitor cell levels. Although, a significant positive correlation was found between hs-CRP and lipoprotein (a) levels, there was not such a relation between endothelial progenitor cell and hs-CRP or lipoprotein (a).

Conclusion: Our study demonstrates a correlation between the inflammatory markers and increasing body mass index. And also hs-CRP and lipoprotein (a) levels were found to be significantly higher in both obese and morbid obese ones. Because these parameters not only show inflammation but also play a role on atherogenesis development, it may be thought that actual risk of the individuals with increasing body mass index are substantially higher than assumed. Therefore, we think that cardiovascular risk status of the persons increases seriously while the adipose tissue rises as well. As a primary prophylaxis, we support that the additional risk factors should be aggressively treated and weight lost should be provided. However, more prospective studies are required to show that cardiovascular risk increasing with obesity.

Key Words: Body mass index, hs-CRP, Lipoprotein (a), CD34 positive endothelial progenitor cell, insulin resistance, coronary artery disease.

GİRİŞ

Obezite, adölesan ve erişkinlerde prevalansı gittikçe artan kronik bir hastalıktır ve epidemik boyuta ulaşmıştır (1,2,3). Obeziteyi değerlendirmek için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır ve normal VKİ 18.5-24.9 kg/m² arasında olup; VKİ 25 ile 29.9 kg/m² arasında olanlar kilolu (overweight), VKİ≥30 kg/m² olanlar obez, VKİ≥40 kg/m² olanlar morbid obez olarak tanımlanır (1,2). 2004 yılında yapılan METSAR (Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması) çalışmasında, Türkiye' deki obezite prevalansı %36 olarak bulunmuştur (3).

Obezite, ciddi komorbid durumlarla ilişkilidir. Hipertansiyon (HT) , Tip II diabetes mellitus (DM), dislipidemi, obstrüktif uyku apne sendromu, koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile obezite birlikteliği sıktır (2). Obezite ile mortalite arasındaki ilişki de araştırılmış ve 57 prospektif çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, VKİ'nin 5 kg/m² artışıyla, total mortalitede %30`luk artış geliştiği gösterilmiştir (3).

Obezitenin en önemli etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında korelasyon gösterilmiştir (2,3,4). Obezite, kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Tipik olarak obezlerde total kan volümü ve atım hacmi artar, sempatik sistem aktivasyon artışıyla kalp atım hızı artar ve arter basıncında artış meydana gelir (2,3). Artan volüm ve basınç ile obez hastalarda sol ventrikül çapında da büyüme meydana gelir. Ayrıca arter basıncı ve yaştan bağımsız olarak obezite, sol ventriküler hipertrofiye neden olmaktadır (5). Sol ventrikül diyastol sonu basıncının ve volüm yükünün artmasıyla birlikte sol atriyal dilatasyon da meydana gelir ve obez hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme riski artar (2,3). Vücut kitle indeksindeki artışla birlikte koroner arter hastalığı (KAH) riski de artmaktadır. Çok merkezli olan ve 52 ülkede yapılan INTERHEART çalışmasında, abdominal obezite, vakaların %20 sinde ilk MI için risk oluşturmaktadır (3).

Kronik inflamasyon; ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde anahtar rolü oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gösterilmiş en önemli akut faz yanıtı belirteci C-reaktif Protein (CRP)'dir.

Çalışmalar, yüksek sensitif CRP (hsCRP) seviyelerinin diabet ve HT gibi prevalansı giderek artan kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir (6). Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (7).

Obezite, adipoz dokudan kaynağını alan sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Yağ miktarı fazla olan kişilerde adipoz doku tarafından fazla miktarda salgılanan Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a) ve Interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinler, hepatositlerde CRP üretimini uyararak kronik subklinik bir sistemik inflamasyonu tetikler (8,9).

Obeziteyle birlikte artan ve kardiyovasküler riski arttıran klasik lipid parametreleri yanında, lipoprotein(a) [Lp(a)] ile obezite ilişkisi de araştırılmıştır. Lipoprotein(a), düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) ve plazminojene benzerlik gösteren aterojenik bir lipoproteindir (10). Doku faktör yolu inhibitörünü (TFPI), plazminojeni ve plazminojen aktivatör inhibitör (TPAI) tip I ve II ekspresyonunu ve monositlerde IL-6'yı uyarmak yoluyla Lp(a)'nın etkilerini gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Lipoprotein(a) ile ilgili çalışmalarda ateroskleroza uyardığı belirtilmiştir (10). Literatürde, KAH riskini özellikle yüksek LDL seviyesine sahip erkeklerde arttırdığına dair veriler mevcuttur (11).

CD34 (+) hematopoetik kök hücreler, endotelial hücrelerin prekürsörüdür ve endotelial progenitör hücre (EPH) olarak tanımlanır. İnflamasyon sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin vasküler endotel ve kök hücreler üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Artmış oksidatif stres ile ilişkili durumlar mobilizasyon, migrasyon ve diferansiyasyon açısından hasarlı kök hücrelerin salınımına neden olmaktadır (12). Yaş, DM, hiperlipidemi ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri sistemik dolaşımdaki EPH'lerin sayı ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (13,14). Ateroskleroz gelişiminde bu ilişkinin önemi vurgulanmaktadır. Endotelial progenitör hücre ile endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler olayların ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolaşımda bulunan EPH sayısının azlığı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilecek endotelial

tamir kapasitesinin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur (15). Literatürde obeziteyle birlikte EPH sayı ve fonksiyonlarının azaldığında dair veriler mevcuttur (16). Ayrıca endotelial progenitor hücreler, gelecek yıllarda vasküler hastalıkların tedavi yöntemleri arasına girmeye adaydırlar (17).

Çalışmamızda; VKİ ile inflamasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmaya morbid obez, obez, kilolu ve normal VKİ'ne sahip bireylerin alınıp, gruplar arasında hs-CRP, Lp(a), CD34 pozitif EPH seviyelerine bakılarak karşılaştırma yapılmasını planladık. Ayrıca aterogenez ve trombogenez patogenezinde aktif rol aldığı düşünölen bu inflamatuvar parametrelerin kendi aralarında ve HOMA-IR ile ilişkisinin de incelenmesini hedefledik.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE

Obezite, en basit olarak vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanabilir (3). Sık olarak kullanılan “overweight” terimi ise teknik olarak vücut ağırlık artışı anlamında kullanılmaktadır. Obezitenin farkı aşırı yağ birikiminden kaynaklanan kilo fazlalığını ifade etmesidir. Pratik hayatta vücut yağını doğrudan ölçme yöntemleri kullanılmadığı için, antropometrik ölçümler gibi vücut yağının indirekt tahmin edildiği yöntemler kullanılmaktadır (3). Boy standartlarına göre çok daha ağır olan bireylerin fazla miktarda vücut yağı depoladıkları kabul edilir. Buna göre Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümü geliştirilmiştir. Yanlışlıkla obez olarak sınıflandırılacak kadar aşırı kas kitlesi olan atletlerin dışında, bu sınıflandırma yaklaşımı oldukça iyi işlemektedir (18).

Obezite Belirteçleri

Obezite tanısında kullanılan kriterler daha çok hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu anlamda pek çok yöntem olmasına rağmen VKİ ve bel çevresi ölçümü, obezite tanısı için genellikle yeterlidir (19).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Erişkinlerde obeziteyi değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekare olarak boya bölünmesi ile hesaplanır (3,19). Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarı ile VKİ'nin korelasyonu iyidir (20). Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m² olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (20,21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obezite için sınıflandırma geliştirmiştir. VKİ 25-29kg/m² arası fazla kilolu (overweight), 30.0-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (22). Tablo-1'de DSÖ'nün obezite sınıflandırması gösterilmiştir (22).

Tablo-1: Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflaması (22)	
Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal kilo	18.5-24.9
Overweight (Toplu, gürbüz, hafif obez)	25-29.9
Derece 1 Obezite	30-34.9
Derece 2 Obezite	35-39.9
Derece 3 Obezite	≥40

Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek VKİ değerlerine rastlanabilir. Bazı olumsuzluklara rağmen VKİ, bazı tedavi algoritmaları ve risk değerlendirmeleri için ölçü olarak alınmakta ve VKİ'ne göre risk hesaplamaları yapılmaktadır (3).

Bel Çevresi ve Bel/Kalça Oranı: Yağ dokusu bölgesel dağılımının kardiyovasküler riski belirlemede toplam vücut ağırlığından daha önemli olduğu varsayılmaktadır (23). Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli obezite, erkek tipi obezite) gluteal-femoral obezite (armut biçimli obezite, kadın tipi obezite)'den metabolik profil ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından daha anlamlı ilişki göstermektedir (19). Bel çevresi, kostalar ve iliak krest arasındaki en uzun horizontal çevredir (24). Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması, koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını gösterir (25).

Kalça çevresi, trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi visseral yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir. Kalça çevresi ölçümü, vücut yağ bileşiminin hesaplanmasında sınırlı bir yere sahiptir. Bel/kalça oranı (BKO) daha değerlidir ve normalde 0.70'in altında olmalıdır

(3). Bel/kalça oranının, kadınlarda 0.9'un erkeklerde 1'in üzerinde olması ise santral obeziteye işaret eder. Bel/kalça oranı özellikle jeneralize obezitesi olan kişilerde normal olacağından günümüzde çok kullanılmamakta, bunun yerine bel çevresi ölçümü daha yaygın kabul görmektedir (19).

Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite erişkinlerde, adölesanlarda ve çocuklarda prevalansı giderek artan kronik metabolik bir hastalıktır (3,26). Hastalık küresel bir epidemi halini almaktadır. Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelerden aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır (19). Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı (TEKHARF) çalışmasının 2001/02 taramasında, 30 yaşını aşkın Türk erkeklerinin dörtte birinde (%25.2), kadınların da yarıya yakınında (%44.2) obezite saptanmıştır (27). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması'nda (TURDEP) 4.788 kişi taranmış ve kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür (28). Türkiye'de yapılmış çalışmalarda, kadınlarda abdominal obezite sıklığı erkeklerden fazladır (3).

Obezitenin Etyolojisi

Obezitenin ana nedenleri arasında; genetik faktörler, beslenme şekli, yaşam tarzı, iyatrojenik nedenler ve endokrin bozukluklar yer almaktadır (3). Fiziksel inaktivite, obezite gelişiminin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir yer tuttuğu tespit edilmiştir (29).

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile birlikte olan hastalıklardan biri Cushing sendromudur. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristik olup, yağ birikimine daha ziyade göğüste, supraklavikuler çukurda ve boynun arka kısmında rastlanır. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsülinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır.

Obezitenin, birçok değişken genetik komponenti vardır. Bazı obezite çeşitleri tek gen mutasyonları ile ilişkili iken bazıları ventromedial hipotalamus harabiyeti gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (3). Masif obezitesi olan veya çok hızlı kilo alan bir kişi ile karşılaşıldığında özellikle de çocuk hastalarda genetik kusurlar düşünölmelidir.

Kilo artışı yaygın kullanılan bir çok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar ve psikotik bileşikler ile tedavi gören birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan kilo artışı görölebilmektedir (30).

Obezitenin Komplikasyonları

Obezite ile mortalite arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (3). Daha yüksek VKİ, daha yüksek mortalite demektir. Tüm nedenli ölümler, VKİ 20-25 kg/m²'de en düşük düzeydedir (31). Vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üzerinde olanlarda veya erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm'in üzerinde bel çevresi ölçümü olanlarda risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (3). Obezite ile ilişkili komplikasyonlar tablo-2'de verilmiştir (2).

Tablo-2: Obezitenin Yan Etkileri (2)

A. İnsülin direnci
1) Glukoz intoleransı
2) Metabolik sendrom
3) Tip 2 diyabetes mellitus
B. Hipertansiyon
C. Dislipidemi
1) Artmış total kolesterol
2) Artmış trigliserid
3) Artmış LDL kolesterol
4) Artmış non-HDL kolesterol
5) Artmış apolipoprotein-B
6) Azalmış HDL kolesterol
8) Azalmış apolipoprotein-A1
D. Anormal sol ventrikül geometrsi
1) Konsatrik yeniden şekillenme

2) Sol ventriküler hipertrofi
E. Endotel disfonksiyonu
F. Artmış sistemik inflamasyon ve protrombotik durum
G. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon
H. Kalp yetmezliği
I. Koroner kalp hastalığı
J. Atrial fibrilasyon
K.Uyku apnesi
L. Albuminüri
M. Osteoartrit
N. Kanser

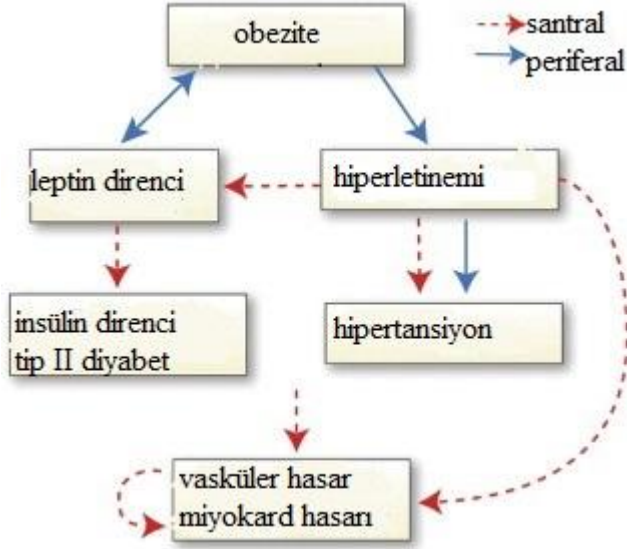
HDL = high-density lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein LDL = low-density lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein

OBEZİTE ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Patofizyoloji

Visseral yağ dokusu metabolik olarak aktif, endokrin bir organdır. Kardiyovasküler homeostazda rol oynayabilen çeşitli peptid ve peptid olmayan bileşikleri sentezleyip kana salabildiği artık iyi bilinmektedir (32). Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını kontrol eder ve kardiyovasküler hastalıkta da rol oynar (33) C-reaktif protein (CRP), leptin direnci gelişiminde rol oynamaktadır. Leptin direnci ve neticesinde oluşan hiperleptinemi, iştahı arttırdığı için önemlidir (34). Artmış CRP ve leptin konsantrasyonları, major kardiyovasküler olay riski artışıyla ilişkilidir (35). Şekil-1’de obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkta leptinin yeri gösterilmiştir (2).

Şekil 1: Obezite ile İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkta Hiperleptinemi (2)



Obezitenin Kardiyovasküler Yapı ve Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Obezite, kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlar üzerine olumsuz birçok etkiye sahiptir. Obezite, total kan volümünü ve kardiyak outputu artırır. Herhangi bir arter basıncında obezlerde kardiyak output daha yüksek, total periferik direnç daha düşüktür. Kardiyak output artışından büyük oranda stroke volüm (atım hacmi) artışı sorumludur. Her ne kadar sempatik aktivasyon artışı olsa da kalp hızındaki artış minimaldir (36). Obezlerde, arterial kan basıncı ve yaştan bağımsız olarak, konsantrik remodelling (konsantrik yeniden şekillenme) ve konsantrik sol ventriküler hipertrofisi dahil olmak üzere çeşitli yapısal anormalliklerin riski artmıştır (5). Dilate odacık hacmi, sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar, sonuçta miyokard, kontaktil elemanlarını ve takiben miyokard kütlelerini artırarak bu duruma adapte olur. Bu sürecin son ürünü sol ventrikül hipertrofisidir ve genellikle egzantrik tiptedir. Eğer bu hemodinamik yük devam ederse sol ventrikül fonksiyonunda bozukluğa neden olabilir (37).

Obezite ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci; endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci için klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA (Homesostasis Model Assessment) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. HOMA: [açlık insülini ($\mu\text{m/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] şeklinde hesaplanır (38).

Metabolik sendromun temelinde insülin direnci yatmaktadır. Metabolik sendrom; santral obezite, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, düşük HDL kolesterol düzeyi ve aterojenik LDL oluşmasında artışı içeren inflamatuvar, protrombotik bir durumdur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom; abdominal obezite (kadın için bel çevresi >88cm, erkek için bel çevresi >102cm), trigliserid düzeyinin >150mg/dl olması, HDL kolesterol düzeyinin kadında <50mg/dl, erkekte <40mg/dl olması, kan basıncının >130/85mmHg olması, açlık glukozunun >110mg/dl olması şeklindeki 5 kriterin 3 ve/veya üzerinde kriteri karşılıyor olma durumudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu abdominal obezitenin diğer metabolik sendrom risk faktörleriyle olan korelasyonunun etnik gruplara göre farklılık göstereceğini vurgulayarak bel çevresi sınır değerini Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm, Asyalı erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirtilmiştir (39).

Hiperinsülinemi; karaciğerde VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini, sempatik sinir sistemi aktivitesini, Na reabsorpsiyonunu ve vasküler tonusu arttırmaktadır. Bu değişiklikler obezlerdeki HT ve DM gelişimine katkıda bulunurlar. Protrombotik durumda önemli rol oynayan PAI-1'in salınımı ve koruyucu bir adipokin olan adiponektin üretiminin azalması ateroskleroz gelişimi arttırmaktadır (3).

Tip 2 DM gelişiminin hem erkekler hem de kadınlarda 18 yaşından sonra kilo artışı ile uyumlu olduğu bulunmuştur (40).

Obezite ve Dislipidemi

Santral yağ dağılımı serum lipid anormalliklerinde rol oynamaktadır. Obezite ve plazma lipid profil değişikliği arasındaki ilişki çok iyi belirlenmiştir. Genel olarak artmış plazma trigliseridleri ve azalmış plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü düzeyleri obezitenin karakteristik özelliklerindedir. Bir birimlik VKİ değişikliği ile birlikte HDL'de erişkin erkeklerde 1,1 mg/dl ve erişkin kadınlarda 0,69 mg/dl değişiklik olmaktadır (41). Trigliserid düzeyindeki yükselme, HDL-kolesterol düzeyinde düşme ve LDL-kolesterolde niteliksel değişiklik (küçük yoğun LDL) tipiktir. Salınımı artmış olan serbest yağ asitleri karaciğerde toplanarak trigliseridlerden zengin VLDL oluşumunu artırır. Düzeyi yükselmiş olan VLDL; HDL ve LDL kolesterol ile kolesterol ester alışverişine girerek bir yandan HDL düzeyini düşürür, diğer yandan küçük yoğun LDL oluşumunu artırır. LDL-kolesterol düzeyinde artış daha az görülmekle birlikte küçük yoğun LDL yönündeki niteliksel değişim diğer lipid anormallikleri ile birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırır (42).

Obezite ve Hipertansiyon

Obezite ile birlikte görülen en önemli hastalıklardan biri HT'dur. HT riski özellikle abdominal obezlerde daha fazladır (3). Vücut kitle indeksi ≥ 30 olan erkeklerde HT prevalansı %38.2, kadınlarda 32.2 iken VKİ 25 kg/m^2 ve altında olan erkeklerde %18.5, kadınlarda ise %16.5'tir. Kilodaki her 10 kg'lık artış ile sistolik kan basıncında 3 mmhg, diyastolik kan basıncında ise 2.3 mmHg artış meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kardiyovasküler hastalıkta (KVH) %12, inmede ise %24 risk artışı olmaktadır (41).

Çeşitli faktörler kan basıncı artışından sorumludur. Obezitenin hemodinamiye olan doğrudan etkisi sonucu kan hacmi, atım hacmi ve kardiyak outputtaki artış,

sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, insülin direnci sonucu artmış Na tutulumu, artmış vasküler direnç, uyku apne sendromu gelişimi, adiposit kaynaklı interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktor-a (TNF-a) salınımında artış sonucu kan basıncında artış gelişebilmektedir. Normalde obez bireylerde vasküler yatağın kesit alanında artış gelişmesinden dolayı vasküler direncin düşük olması beklenirken hipertansif obezlerde, vasküler direnç genellikle normal ya da artmıştır. Hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci, sempatik sinir sistem aktivitesinde artış ve bozulmuş uyku paterni, sistemik vasküler direncin artışına katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan obez bireylerdeki kilo kaybı kan basıncı düşüşüyle ilişkilidir. Her 1 kg'lık ağırlık kaybında sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama 1'er mmHg azalmaktadır (43).

Obezite ve Koroner Arter Hastalığı

Obezite son yıllarda daha da anlaşılır bir şekilde çok önemli bir risk faktörüdür. Obezite AHA tarafından KAH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (44). Obeziteyi diğer koroner risk faktörlerinden ayıran en önemli özellik, bağımsız risk faktörü olması yanında HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL-kolesterol seviyesi, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermesidir (39).

Obezlerdeki KAH risk artışı ile serum adiponektin düzeylerinin düşüklüğü arasında da ilişki vardır (3). Adiponektin, adiposit kaynaklı bir plazma proteini olup insülin duyarlaştırıcı ve antiaterojenik özelliklere sahiptir. Plazmadan glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini baskılar. Adiponektin düzeyleri abdominal obezitede azalır, çünkü regülasyonu da özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşir ve abdominal obezitede regülasyonu bozulur (3,45).

Bütün obez kişilerde koroner risk aynı değildir. Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (46).

Obezite ve Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği ile obezite arasında güçlü bir ilişki vardır. Framingham çalışmasında kalp yetmezliği riski obezlerde iki kat fazla bulunmuştur (3). Obez hastalarda sol ventrikül hipertrofisi yaygındır. Bir kısmı sistemik hipertansiyonla ilişkili olmakla birlikte, genellikle sol ventrikül kitle ve fonksiyonlarındaki anormallikler hipertansiyon olmadan da mevcuttur ve obezitenin ciddiyeti ile ilişkilidir (47,48). Kalbin obeziteye gösterdiği adaptasyon egzantrik veya konsantrik tipte olabilir ve bu hastalarda diyastolik disfonksiyon yaygındır. Hipertansiyon olmaksızın sadece obezite varlığında, duvar stresi genellikle normal kalırken, sol ventrikül volümü artmaktadır (26). Özellikle morbid obezlerde ($VKİ \geq 40$) egzantrik sol ventrikül hipertrofisi yaygındır ve çoğunlukla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile birlikte. Ayrıca obezite süresi de sol ventrikül sistolik fonksiyonunda zayıflama ve diyastolik disfonksiyonda artış ile ilişkilidir (49). Konsantrik veya daha sık görülen egzantrik hipertrofi ve ileri yaş sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna yatkınlık oluşturur (50).

Artmış VKİ; HT, KAH ve DM insidansını da artırarak kalp yetmezliğine yatkınlık oluşturur (51). Bir birimlik VKİ artışı ile konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski erkeklerde %7, kadınlarda %5 artar (52).

Obezitede Aritmiler ve Ani Ölüm

Obezite yüzeysel elektrokardiyografide (EKG) bazı değişiklere neden olmaktadır. Tablo 3’de obezite ile ilişkili EKG değişikleri gösterilmiştir (53).

Tablo-3: Obez Bireylerdeki Elektrokardiyografik Değişiklikler (53)
Artmış kalp hızı
PR intervalinde uzama
QRS intervalinde uzama
QRS voltajında artma veya azalma
QTc intervalinde uzama
QT dispersiyonunda artma
ST-T anormallikleri
ST depresyonu

Sol aks sapması
T dalga düzleşmesi (özellikle inferolateral bölgede)
Sol atriyal anormallikler
İnferior MI için yalancı pozitiflik

Obezitenin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler atriyal ve ventriküler repolarizasyon anormalliklerine neden olabilmektedir. Bu anormalliklerin bir yansıması olarak P dalga süresi, PR mesafesi, QT intervali ve QTc (düzeltilmiş QT) dispersiyonunda değişiklikler meydana gelebilmektedir (54). Obez olgularda kardiyak disfonksiyon olmadan da aritmi ve ani ölüm riski artmıştır (36).

Obezite Paradoksu

Obezitenin kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkisi açıktır ve bu yüzden obez bireylerin kardiyovasküler sonlanım noktalarının normal kilolu bireylere göre daha kötü olduğu söylenebilir. Çeşitli prospektif çalışmalarda obezite ile MI ve kalp yetmezliğine bağlı mortalite arasında U şeklinde bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu durum daha yüksek VKİ değerlerinde kısa ve uzun dönem mortalite hızının daha düşük olduğunu düşündürür (54). Yakın zamandaki metaanalizler overweight ve obez sınıfına giren akut koroner sendromla başvuran ve girişim yapılan hastaların mortalite hızının daha düşük olduğunu göstermiştir (55). Bu fenomen ‘obezite paradoksu’ ya da ‘reverse epidemiyoloji’ olarak adlandırılır.

Obezite paradoksu terimi ilk kez 1996 yılında, perkütan koroner girişim (PKG) yapılan 3571 koroner arter hastasının dahil edildiği bir çalışma sonrası tanımlanmıştır. Her ne kadar obezite paradoksunun mekanizması net değilse de çalışmalar obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini artırıyor olmasına rağmen kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlarda prognoza olumsuz bir yan etkisinin olmadığını göstermektedir (56).

Obezitenin hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlar üzerine olan yan etkilerinin bilinmesine ve çoğu epidemiyolojik çalışmalarda VKİ ile kalp yetmezliği arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen bazı çalışmalarda kalp yetmezliği olan obez hastalarda pronozun daha iyi olduğu savunulmuştur (57,58). Araştırmacılar altta

yatan bazı karakteristik özelliklerin sonuçları etkileyebileceğini belirtse de vücut ağırlığının kalp yetmezliği mortalitesi üzerine bazı koruyucu etkileri olabileceğini savunmuşlardır (59). İleri kalp yetmezliğinde katabolik süreç yaşanır ve obez hastaların olasılıkla metabolik yedekleri daha fazladır (60). Adipoz doku çözünebilir TNF-a reseptörü üretir ve bu durum akut ya da kronik kalp yetmezliğindeki obez hastaları TNF-a'nın biyolojik yan etkilerinden koruyor olabilir (61). Kalp yetmezliği olan obez hastalarda sempatik sinir sistem aktivitesi ve renin-anjiyotensin cevabı daha azdır. Çünkü obezlerde bazal arterial kan basıncı seviyesi daha yüksek olma eğilimindedir ve ileri dönem kalp yetmezliğine sahip hastalar arasında obeziteye sahip olanlar kardiyoprotektif tedaviyi ve optimal dozlarını daha iyi tolere ederler (58).

OBEZİTE VE İNFLAMASYON

İlk başlarda yağ dokusunun sadece trigliserid depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmesine rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davranıp adipokin adı verilen pek çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı artık bilinmektedir. Obezite ile birlikte C-Reaktif Protein (CRP) ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin artması, obezitenin 'hafif dereceli inflamatuvar bir hastalık' olarak nitelendirilmesine yol açmıştır.

İnterlökin-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden birisidir. İnterlökin-1 ve TNF-a etkisi ile salgılanır ve bu sitokinler ile sinerjik etkilere sahiptir. İnterlökin-6 yapımı ve dolaşımdaki düzeyi, obezite ile paralel olarak artar ve dolaşımdaki IL-6'nın en az 1/3'ü adipoz dokudan kaynaklanır. İnterlökin-6, CRP yapımının da en güçlü uyarıcısıdır (42). İnterlökin-6'nın koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu görülmüştür. İnterlökin-6; endotel adezyon moleküllerini artırır, insülin direncini geliştirir, TNF-a ile birlikte karaciğerden CRP yapımını tetikler. Ayrıca trigliserid sekresyonunu ve prokoagülan madde sentezini düzenler (62). İnterlökin-6'nın yağ dokusu lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinde azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (63).

C-Reaktif Protein (CRP)

Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ile ilişkilidir (64).

CRP inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Pnömonokok hücre duvarındaki c-polisakkarit ile presipitasyon oluşturan CRP, 115000 dalton ağırlığında 5 subunitten oluşmuş bir polipeptiddir. Klasik kompleman yolunun aktivasyonu ve fagositozun artışından sorumludur (65). CRP serum düzeyi; karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkilidir (66). Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteçidir. Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine 50 saat sonra ulaşır (67). Klinik laboratuarda CRP ölçümlerinde kullanılan kitlere göre daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen, yüksek duyarlıklı (hs-CRP) kitler geliştirilmiştir. Bu durum inflamasyon düzeyi düşük olan hastaların da saptanabilmesine ve bu proteinin ateroskleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıkların inflamatuvar yapısının araştırılmasında giderek artan oranda kullanılmasına olanak sağlamıştır (68).

Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki inflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonu göstermesi yanında, doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır (69). Başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve daha fazla oranda hastalıklı damardan da üretildiğine işaret etmektedir. Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı fazla olarak bulunmuştur (70).

CRP'nin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP; VCAM-1(vasküler hücre

adhezyon molekülü), ICAM-1 (intercellüler adhezyon molekülü) ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlar (72). Okside LDL-K'ye ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL-K'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL-K'nin makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır (72,73). Çalışmalar açıkça göstermiştir ki, CRP ateroskleroz için bir risk göstergesi olduğu gibi, aynı zamanda endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile anjiyogenezisi inhibe etmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı CRP endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteci gibi fonksiyon görmektedir (74).

Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (7). hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir (75). AHA'nın önerdiği hs-CRP değerlendirmesi Tablo-4'de gösterilmiştir (76).

Tablo-4:hs-CRP ile kardiyovasküler risk ilişkisi (76)

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
<1 mg/L	Düşük risk
1-3 mg/L	Orta risk
>3 mg/L	Yüksek risk

Kardiyovasküler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir. Kararsız anginası olup hsCRP düzeyi ≥ 3 mg/l olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hsCRP düzeyi < 3 mg/l olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (77).

Lipoprotein (a) [Lp(a)]

Yeni risk faktörlerinden olan Lp(a), LDL-Kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir (78). İlk kez Berg tarafından 1963 yılında keşfedilmiştir. Lp(a), apolipoprotein olarak apo-B100'e disülfid bağı ile bağlanmış bir apo(a) molekülü içerir. Apo(a) dışında Lp(a)'nın yapısı büyük oranda LDL-Kolesterolle benzemektedir (79). Lipid içeriği LDL ile aynı olup, apoprotein tipi incelendiğinde LDL ve HDL arasında bir dansiteye sahiptir (80). Apo(a) ise plazminojenle yüksek düzeyde homoloji göstermektedir (80). Apo(a) plazminojene benzerlik göstermekle birlikte, plazminojende 1 adet bulunan kringle IV'ü fazla miktarda (12-51 arasında) ve kringle V'i ise 1 adet içermektedir. Kringle'ler 3 disülfid bağıyla stabiliteyi koruyan luplu yapılardır. Ağırlığı 280-830 Kd arasında olan apo(a)'nın büyüklüğünü kringle IV domainlerinin sayısı belirler. Kringle IV'ler 6. kromozomda yerleşmiş ve plazminojen geniyle komşu olan apo(a) geninde kodlanır (81).

Lipoprotein(a) farklı hücrelerde plazminojen bağlanma yerleri için plazminojen ile yarışmakta ve parsiyel antagonist etki göstererek fibrinolizisi baskılamakta ve prokoagülan etki göstermektedir (82). Plasma seviyesi genetik (otosomal dominant) olarak tayin edilen Lp(a)'nın yüksek konsantrasyonları, hiperkolesterolemili erkek ve kadınlarda prematür koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (83).

Lipoprotein(a)'nın plazma düzeyi 1-100 mg/dl olup oldukça değişkendir. Yapılan çok sayıda çalışmada normal kontrol gruplarında ortalama Lp(a) düzeylerinin 5-20 mg/dl aralığında olduğu gösterilmiştir. Çeşitli etnik gruplarda Lp(a) düzeylerinin çok farklı olmasından ötürü spesifik bir toplumda elde edilmiş Lp(a) düzeylerinin 80 persentilin üzerindeki değerleri, bu konuda risk göstergesi olarak alınabilir (84). Lipoprotein(a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenir. Menapoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. Zencilerde Lp(a) düzeylerinin beyaz ırkın neredeyse 3 katı yüksek olduğu bulunmuştur. Kan düzeyinin LDL kolesterol düzeyleri ile paralel değiştiği bilinmektedir (85). Diyetteki yağ miktarının apo(a) m-RNA düzeylerini değiştirerek Lp (a) düzeylerini arttırdığı yönünde de bulgular mevcuttur (86).

Lp(a)'nın Koroner Arter Hastalığı ve Obezite ile İlişkisi

Yüksek Lp(a) seviyeleri ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasındaki ilişki ilk kez Albers tarafından 1977 yılında bildirilmiştir. Lipoprotein(a) aterojen etkilerini çeşitli mekanizmalarla gösterir. Doku faktör yolu inhibitörünü, plazminojeni ve plazminojen aktivatörünü (tPA) baskımlarken, plazminojen aktivatör inhibitör (tPAI) tip 1 ve 2 ekspresyonunu indükler (87). Ayrıca monositlerde IL-6'yı indükleyerek inflamatuvar olaylarda rol oynadığı gösterilmiştir (88). Damar hasarı sırasında Lp(a)-fibrin kompleksinin damar intimasına girerek aterom plağı oluşumuna katkıda bulunduğunu ve Lp(a)-kalsiyum kompleksinin aterosklerotik lezyonlarda plak büyümesine yol açabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalar Lp(a)'yı hem aterom plağının büyümesinden hem de plak yırtılmasından sonraki trombotik olaylardan sorumlu tutmaktadır (79).

Yüksek Lp(a) düzeyleri, yüksek LDL kolesterol ile birlikte olduğunda özellikle risk oluşturmaktadır. Benzer şekilde yüksek Lp(a) yüksek fibrinojen birlikteliğinde KAH riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Normal veya orta derecede yüksek serum kolesterolü olan hastalarda Lp(a)'nın aterojenik etkisi en çok hipoalfalipoproteinemili (düşük HDL kolesterol) hastalarda görülmüştür (89).

Prokoagulan etkileri olan Lp(a)'nın seviyesi ile akut miyokard (Mİ) infarktüsü arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (90). Ayrıca akut Mİ geçiren hastalarda Lp(a)'nın fibrinolitik tedaviyi etkileyip etkilemediği de merak edilmiştir. İn vitro çalışmalarda Lp(a)'nın hem streptokinaz hem de tPA'nın trombolitik etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (91). Trombolitik almayan hastalarda da spontan reperfüzyon olanlarda Lp(a) seviyesi, spontan reperfüzyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (92). Hearn ve arkadaşları perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) yapılan hastalarda Lp(a) ile restenoz ilişkisini incelemiştir ve restenozu olan hastalarda ortalama Lp(a) düzeylerini daha yüksek saptamışlardır (93).

Ayrıca obezite ile Lp(a) arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Lp(a) düzeyi abdominal obezitede yükselmekte ve belirgin bir risk faktörü oluşturmaktadır (94). Derosa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HOMA-IR indeksi yüksek obez

hastalarda, Lp(a) değerinde kontrole göre anlamlı fark bulunmamış ancak Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, HOMA-IR indeksi yüksek polikistik overli obez hastalarda, Lp(a) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (95,96)

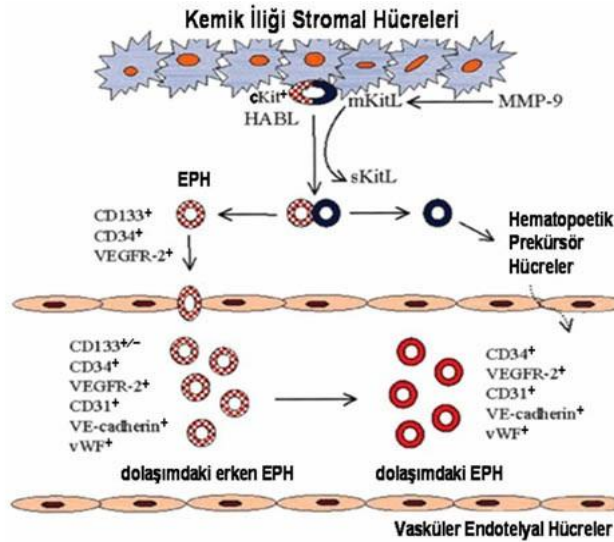
Endotelyal Progenitör Hücreler ve CD34

Eritropoetik kök hücreler ilk kez 1960'larda saptanmasına rağmen; klinik olarak kullanıma girişleri ilk kez 1980'lerin sonlarına doğru gerçekleşmiştir. Kemik iliği, erişkin organ spesifik kök hücrelerin esas kaynağıdır. Kök hücreler; değişik birçok olgun hücreye farklılaşabilmekte ve kendilerini yenileyebilmektedirler. Çalışmaların çoğu erişkin kemik iliği kaynaklı kök hücreler ile yürütülmektedir. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler kardiyolojik açıdan temel olarak iki gruba ayrılabilirler. Bunlar CD34 (+) hematopoetik kök hücreler ve CD34 (-) mezenşimal kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücreler, kan hücreleri ve endotelyal hücrelerin prekürsörü iken; mezenşimal kök hücreler, fibroblast ve osteositler gibi stromal hücrelerin öncülleridir (12).

Vasküler sistemde uzun süredir hasarlı ve kaybedilen endotel hücrelerinin sadece komşu endotel hücreleri tarafından yenilenebileceğine inanılmakta idi (97). Fakat periferik kanda kök hücre ve endotel hücre belirteçlerini birlikte bulunduran endotelyal progenitör (ncl) hücrelerin (EPH) saptanması, onların endotelyal fenotipe dnşebildiğinin gösterilmesi ve vasküler onarımdaki rollerinin ortaya koyulması ile bu görüş değişmiştir (98). Yapılan araştırmalarla endotel progenitör hücrelerin endotel hücre belirteç proteini olan VEGFR-2'yi ve hematopoetik kök hücre yüzey belirteci olan CD34' taşıdıkları gösterilmiştir. Bunun yanında her ne kadar düşük seviyede olsa da endotel hücreleri CD34 belirteci taşıyabildikleri için araştırmacılar endotel progenitör hücrelerin endotel hücrelerden ayırımı yapabilmek amacıyla daha özgün bir yüzey belirteci tanımlamaya ihtiyaç duymuşlardır. Bu amaçla örtüşen en önemli bulgu endotel hücrelerince taşınmayan CD133'n olgunlaşmamış endotel progenitör hücrelerce taşındığının gösterilmesi olmuştur. Endotel progenitör hücreler olgunlařtıķta üzerlerindeki CD133 belirtecini kaybetmekte ve endotel hücrelere dönüşmektedirler (99).

Endotelial progenitor hücrelerin dolaşıma katılmalarını körükleyen bir çok patolojik ve fizyolojik olay mevcuttur. Bu olaylar sırasında ortaya çıkan aracı moleküller kemik iliğini uyararak EPH'yi dolaşıma mobilize ederler. Bu olaylar içinde EPH'in dolaşıma katılmalarını arttıran en önemli sebep doku iskemisi ve hasarıdır. Bu patolojilerde hasarlı dokudan salınan medyatörler (ör: VEGF-A, GM-CSF) kemik iliğinin sessiz bölgesinde yer alan EPH öncüllerini uyararak onların EPH dönüşümünü hızlandırır (100). EPH'lerin kemik iliğinden mobilizasyonunda kemik iliği stromal hücrelerinde eksprese edilen endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin de etkili olduğu düşünülmektedir (101). Bu evreler şekil-2'de gösterilmiştir (17).

Şekil -2: Kemik iliğinden endotelial progenitor hücrelerin (EPH) mobilizasyonu (17)



Sürekli endotel hasarına yanıt olarak endotelial rejenerasyon için çeşitli tamir mekanizmaları devreye girer. Matür endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesi sınırlıdır. Bu yüzden endotelial progenitor hücrelerin endotele entegre olarak reendotelizasyonda rol oynamaları vasküler hasarın prognozu açısından önemlidir. Ayrıca endotelial progenitor hücreler neovaskülarizasyonda da rol oynamaktadırlar.

Ateroskleroz, vasküler endotelin kronik hasarlanması ve endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Çok sayıda çalışmada, endotel disfonksiyonunun varlığı ve yaygınlığının kardiyovasküler hastalık riski için güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında bu hücrelerin sistemik verilmesi ile endotel disfonksiyonu ve neointimal formasyonun azaldığı ve aterosklerotik plak progresyonunun bozulduğu görülmüştür (102).

Çoğu çalışmada yaşla birlikte EPH sayı ve fonksiyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (103). Diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de EPH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Risk faktörlerine kronik olarak maruz kalma endotel hücrelerinde hasara neden olur ve onların yenilenmelerini gerektirir. Risk faktörlerinin; muhtemelen EPH'nin mobilizasyonunu, hasarlı vasküler alana integrasyonunu ve anjiyogenik kapasitesini de etkileyebileceği düşünülmektedir.

Hiperlipidemi ile EPH ilişkisi araştırılmış ve relatif olarak sağlıklı ve serum kolesterol düzeyleri yüksek bireylerde EPH sayısının belirgin olarak azaldığı görülmüştür (104). Diğer risk faktörleri gibi HT da EPH migratuar aktivitesinde bozulma ile güçlü olarak ilişkilidir (105). Endotelyal progenitör hücre sayısı tip 1 ve tip 2 diyabette de azalmıştır. Bu hastalarda EPH proliferasyon, adhezyon ve anjiyogenik özellikleri bozulmuştur (106). Sigara kullanımı da dolaşan endotelyal progenitör hücre sayısında azalmaya neden olmaktadır (107).

Diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte EPH sayısında azalma olduğu, ayrıca VKİ ve bel çevresi artışıyla EPH sayısı arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (108).

Biz de bu bilgiler ışığında, VKİ artışıyla birlikte inflamasyonun da artacağı ve EPH kapasitesinin azalabileceği hipotezi ile, hem obezlerdeki EPH seviyesini hem de EPH ile hs-CRP ve Lp(a) arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Çalışma grubu, Ekim 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 18-78 yaş arası, 45'i erkek, 131'i kadın olmak üzere toplam 176 bireyden oluşturuldu. Tüm bireylerin anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ değerleri ve bel çevresi ölçüm değerleri kaydedildi.

Obezite tanısı VKİ değerleri baz alınarak konuldu. Çalışmaya alınan bireyler; morbid obez (n=57), obez (n=52), kilolu (n=37) ve normal VKİ'ne sahip olanlar (n=30) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksi ≥ 40 kg/m² olanlar morbid obez, VKİ 30-39.9 kg/m² olanlar obez, VKİ 25-29.9 kg/m² olanlar kilolu olarak sınıflandırıldı ve VKİ 18.5-24.9 kg/m² olanlar kontrol grubuna dahil edildi. Koroner anjiyografi endikasyonu olan hastalar, bilinen koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı veya protez kalp kapağı olan, atriyal fibrilasyon/flutter gibi aritmileri olan hastalar, bilinen diyabeti olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca bakılacak inflamatuvar parametrelerin düzeylerini etkileyebileceği için akut enfeksiyonu olan, astım, romatolojik hastalık, renal yetmezlik, pulmoner emboli, serebrovasküler hastalık öyküsü ve malignitesi olan hastalar, travma ya da operasyon geçirmiş hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olup çalışma protokolü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tıbbi Etik Kurulu'nun 12.06.2012 tarihinde 11 sayılı onayı alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Biyokimyasal Değerlendirme

Kan kreatinin, lipid parametreleri, glukoz, insülin, HbA1C değerlendirmesi için hastalardan 12 saatlik açlık sonrası kan alındı ve hemen çalışıldı. HOMA-IR değeri: (açlık kan şekeri x açlık insülini) / 405 formülü ile hesaplandı.

hs-CRP ve Lp(a) çalışılabilmesi için plazma örnekleri ayrıldıktan sonra -80°C'de bekletildi. Çalışılmadan önce örnekler oda sıcaklığına getirildi ve hs-CRP için BioCheck, Lp(a) için ASSAYPRO marka kit kullanıldı.

CD34 pozitif hücrelerin tayini için periferik kan örnekleri 4 ml'lik K3 EDTA'lı tüplere (Becton Dickinson) alındı ve en geç 2 saat içinde çalışıldı. İmmun fenotipik işaretlemede kullanılan monoklonal antikor (MoAb) Becton Dickinson firmasından elde edilmiştir. CD34 PE (phycoerythrin) ile yapılan yüzey boyama sonrası analiz kısmında ilk olarak , ölü hücreler ve trombositler dışlanmıştır. Lenfosit düzeyindeki kapıdan CD34 PE pozitif olan hücreler belirlenip ve sonuçlar % olarak sonuçlar verilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 for Windows programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum - maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Varyans Analizi ve İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Kadın ve erkekler arasındaki sürekli değişkenler, Bağımsız Örneklem t-testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Çalışmaya toplam 176 hasta [45 erkek (%25,6), 131 kadın (%74,4)] dahil edildi ve ortalama yaşları $41,7 \pm 14,1$ olarak saptandı. Tüm gruplar dahil edildiğinde 176 hastanın ortalama VKİ değeri $34,75 \pm 9,93 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı. Morbid obezlerin (n=57) ortalama VKİ değeri $46,56 \pm 5,89 \text{ kg/m}^2$, obez grubun (n=52) ortalama VKİ değeri $34,2 \pm 2,79 \text{ kg/m}^2$, overweight olarak tanımlanan fazla kilolu grubun (n=37) ortalama VKİ değeri $27,48 \pm 1,26 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı. Normal VKİ'ne sahip bireylerin alındığı kontrol grubunun (n=30) ortalama VKİ değeri ise $22,09 \pm 2,18 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu.

Tüm hastaların HOMA-IR indeksi hesaplandı ve ortalama değer $3,38 \pm 2,70$ olarak bulundu. Grupların hepsi dahil edildiğinde ortalama total kolesterol değeri $188,71 \pm 32,91 \text{ mg/dl}$, ortalama LDL-K değeri $112,71 \pm 30,25 \text{ mg/dl}$, ortalama HDL-K değeri $48,69 \pm 12,54 \text{ mg/dl}$, ortalama trigliserid değeri $140,35 \pm 79,34 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu. Ortalama hs-CRP değeri $1,25 \pm 1,32 \text{ mg/l}$, ortalama Lp(a) değeri $50,55 \pm 13,73 \text{ ng/l}$ olarak saptandı. Ortalama EPH %'si $22,22 \pm 22,86$ olarak bulundu. Hastaların başlıca klinik ve demografik özellikleri Tablo-5'da gösterilmiştir.

Tablo-5: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Değişken	Ortalama \pm Standart sapma
Yaş (Min.-Maks. yıl)	$41,78 \pm 14,14$ (18-78)
Cinsiyet (Erkek(%)/Kadın(%))	45 (25,6) / 131 (74,4)
Boy (min-maks. cm)	$163,94 \pm 8,3$ (140-186)
Kilo (min-maks.kg)	$93,82 \pm 28,67$ (45-167)
Bel Çevresi (min-maks.cm)	$111,63 \pm 21,05$ (70-170)
Vücut kitle indeksi (Min-Maks.kg/m ²)	$34,75 \pm 9,93$ (18-62,4)
Morbid Obez (Min-Maks.kg/m ²)	$46,56 \pm 5,89$ (40 - 62,4)
Obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (Min-Maks.kg/m ²)	$34,2 \pm 2,79$ (30,1 - 39,3)
Fazla Kilolu (25-29,9 kg/m ²) (Min-Maks.kg/m ²)	$27,48 \pm 1,26$ (25,3 - 29,9)
Normal(<24,9 kg/m ²) (Min-Maks.kg/m ²)	$22,09 \pm 2,18$ (18 - 24,8)

HbA1C (Min-Maks %)	5,42 ± 0,51 (4,26-6,6)
Açlık Glukoz (Min-Maks mg/dl)	96,53 ± 11,87 (70-125)
İnsülin (Min-Maks µIU/ml)	13,73 ± 9,74 (2-55)
Homa-IR (Min-Maks)	3,38 ± 2,70 (0,44-16)
Kreatinin (Min-Maks mg/dl)	0,68 ± 0,11 (0,46-1,16)
Total Kolesterol (Min-Maks mg/dl)	188,71 ± 32,91 (111-306)
LDL Kolesterol (Min-Maks mg/dl)	112,71 ± 30,25 (55-230)
HDL Kolesterol (Min-Maks mg/dl)	48,69 ± 12,54 (18-92)
Trigliserid (Min-Maks mg/dl)	140,35 ± 79,34 (33-642)
Hemoglobin (gr/dl)	13,61 ± 1,41
hs-CRP (Min-Maks mg/l)	1,25 ± 1,32 (0,01-4,9)
Lp-a (Min-Maks ng/l)	50,55 ± 13,73 (10,47-73,45)
CD34 (Min-Maks %)	22,22 ± 22,86 (1,14-87,49)
Hipertansiyon, sayı (%)	21 (11,93)
Sigara, sayı (%)	23 (13,06)

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Veriler erkek (n=45) ve kadın (n=131) cinsiyet arasında da karşılaştırıldı. Kadınların ortalama yaşı 42,81±14,39, erkeklerin ortalama yaşı ise 38,72 ± 13,04 olarak saptandı ve yaş açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık elde edilmedi (p=0,097). Erkeklerde ortalama boy 172,55 ± 5,87 cm, kadınlarda ortalama boy 160,99 ± 6,88 cm olarak saptandı ve anlamlı fark olduğu görüldü (0,0001), ancak kadın ve erkekler arasında, ortalama VKİ değerleri açısından anlamlı fark olmadığı saptandı (p=0,314). Erkeklerdeki ortalama total kolesterol seviyesi 187,08 ± 34,33 mg/dl, kadınlardaki ortalama total kolesterol seviyesi 189,27 ± 32,52 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,702). Kadınlardaki ortalama LDL-K seviyesi 112,12 ± 30,31 mg/dl, erkeklerdeki ortalama LDL-K seviyesi 114,44±30,33 mg/dl olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,658). Ortalama HDL-K seviyesi kadınlarda 51,49 ± 12,19 mg/dl, erkeklerde 40,5 ± 9,77 mg/dl olarak bulundu ve anlamlı fark tespit edildi (p=0,0001). Ortalama trigliserid seviyesi kadınlarda 132,06 ± 69,13 mg/dl, erkeklerde 164,48 ± 100,59 mg/dl olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,018). Kadın ve erkek cinsiyet arasında hs-CRP, Lp(a), CD34

(+) EPH seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Tablo-6'da cinsiyet farkına göre verilerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo-6: Cinsiyete göre verilerin karşılaştırılması

	Kadın (n=131)	Erkek (n=45)	p değeri
Yaş (Ortalama yıl ± SS)	42,81±14,39	38,72±13,04	0,097
Boy (m)	160,99±6,88	172,55±5,87	0,0001*
Kilo (kg)	91,56±27,54	100,37±31,13	0,075
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	35,16±10,13	33,43±9,30	0,314
Bel Çevresi (cm)	110,91±20,87	113,71±21,69	0,444
Açlık Glukoz (mg/dl)	96,88±11,90	95,53±11,86	0,511
İnsülin (µIU/ml)	13,57±9,59	14,17±10,25	0,726
HOMA-IR	3,34±2,60	3,51±3,02	0,722
Total Kolesterol (mg/dl)	189,27±32,52	187,08±34,33	0,702
LDL Kolesterol (mg/dl)	112,12±30,31	114,44±30,33	0,658
HDL Kolesterol (mg/dl)	51,49±12,19	40,5±9,77	0,0001*
Trigliserid (mg/dl)	132,06±69,13	164,48±100,59	0,018*
Hemoglobin (gr/dl)	13,12±1,10	15,04±1,26	0,0001*
Kreatinin (mg/dl)	0,64±0,09	0,80±0,10	0,0001*
Lipoprotein(a) (ng/l)	50,51±13,36	50,66±14,93	0,951
hs-CRP (mg/l)	1,34±1,37	0,97±1,15	0,105
CD34(+) EPH (%)	20,79±21,37	26,36±26,55	0,159
Hipertansiyon [n(%)]	19 (14,5)	2 (4,4)	0,073
Sigara kullanımı [n(%)]	14 (10,6)	10 (22,2)	0,079

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, SS: Standart sapma

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grupların Karşılaştırılması

Normal (n=30), fazla kilolu (n=37), obez (n=52) ve morbid obez (n=57) grupların ortalama yaşları sırasıyla; 34.47 ± 8.14 , 48.14 ± 15.11 , 45.24 ± 15.72 , 38.44 ± 11.92 olarak bulundu ve gruplar arasında yaş dağılımı açısından farklılık olduğu saptandı ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında yaş açısından fazla kilolu grupla; normal ($p=0,0001$) ve morbid obez ($p=0,002$) grupları arasında ve obezle normal grup ($p=0,002$) arasında anlamlı fark saptandı. Diğer grup karşılaştırmalarında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p=0,539$).

Normal VKİ'ne sahip olan grupta ortalama bel çevresi değeri $82,8 \pm 7,2$ cm, fazla kilolularda $99,41 \pm 6,87$ cm, obezlerde $112,33 \pm 7,2$ cm, morbid obezlerde $134,11 \pm 14,93$ cm olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,0001$). Tüm grupların ikili karşılaştırmalarında da bel çevresi açısından anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,0001$).

İnsülin direnci için HOMA-IR değerleri hesaplandı ve normal VKİ'ne sahip grupta $2,03 \pm 1,38$, fazla kilolularda $2,7 \pm 2,5$, obezlerde $3,88 \pm 2,62$, morbid obezlerde $4,12 \pm 3,11$ olarak bulundu. HOMA-IR değerlerinin dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,0001$). HOMA-IR için ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında morbid obezle; fazla kilolu ($p=0,001$) ve normal grup ($p=0,0001$) arasında anlamlı fark saptandı. Ayrıca obezlerle; fazla kilolu ($p=0,003$) ve normal grup ($p=0,0001$) arasında HOMA-IR değerleri açısından anlamlı fark saptandı ve diğer gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Lipid parametrelerinin dağılımına bakıldığında, gruplar arasında total kolesterol açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,075$). LDL-Kolesterol ortalama değeri normal grupta $100,47 \pm 30,02$ mg/dl, fazla kilolularda $114,54 \pm 37,32$ mg/dl, obezlerde $116,56 \pm 26,93$ mg/dl, morbid obezlerde $114,47 \pm 27,16$ mg/dl olarak saptandı ve anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,039$). LDL-K için ikili grup karşılaştırması yapıldığında, morbid obezle normal grup ($p=0,009$) ve obezle normal grup ($p=0,006$) arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Diğer gruplar arasında LDL-K açısından anlamlı fark saptanmadı. HDL-Kolesterol ortalama değeri; normal grupta

57,27 ± 12,97 mg/dl, fazla kilolularda 49,78±14,7 mg/dl, obezlerde 45,84 ± 11,34 mg/dl, morbid obezlerde 46,07 ± 9,71 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,0001). İkili grup karşılaştırmalarında HDL-K açısından, morbid obezle normal grup ve obezle normal grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Trigliserid değerleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş olup (p=0,0001), normal grupta ortalama değeri 86,93 ± 40,82 mg/dl, fazla kilolularda 160,27 ± 108,11 mg/dl, obezlerde 151,9 ± 68,39 mg/dl, morbid obezlerde 145,02 ± 71,42 mg/dl olarak saptandı. İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; morbid obez, obez ve fazla kilolular arasında trigliserid açısından anlamlı fark saptandı, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Tablo-7’de bahsedilen parametrelerin gruplara göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-7: Grupların karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=30)	Fazla Kilolu (n=37)	Obez (n=52)	Morbid Obez (n=57)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş	34,47 ± 8,14	48,14 ± 15,11	45,24 ± 15,72	38,44 ± 11,92	0.0001*
Cinsiyet K/E	22/8	25/12	38/14	46/11	0.539
Kilo (kg)	60,93 ± 9,95	73,59 ± 7,86	90,85 ± 10,01	126,97 ± 20,27	0.0001*
Boy (cm)	165,23 ± 7,74	163,14 ± 8,15	162,98 ± 7,94	164,68 ± 9,13	0.534
VKİ (kg/m ²)	22,09 ± 2,18	27,48 ± 1,26	34,2 ± 2,79	46,56 ± 5,89	0.0001*
Bel çevresi (cm)	82,8 ± 7,2	99,41 ± 6,87	112,33 ± 7,2	134,11 ± 14,93	0.0001*
Kreatinin (mg/dl)	0,66 ± 0,12	0,73 ± 0,12	0,7 ± 0,11	0,66 ± 0,12	0.017*
Hb (gr/dl)	13,54 ± 1,42	13,9 ± 1,48	13,74 ± 1,5	13,36 ± 1,29	0.44
HbA1C (%)	4,95 ± 0,35	5,4 ± 0,49	5,51 ± 0,45	5,61 ± 0,51	0.0001*
Glukoz (mg/dl)	89,47 ± 11,46	95,24 ± 9,28	99,21 ± 11,45	98,7 ± 12,62	0.003*
İnsülin (µIU/ml)	8,96 ± 5,32	11,03 ± 7,98	15,43 ± 9,33	16,49 ± 11,63	0.0001*
Homa-IR	2,03 ± 1,38	2,7 ± 2,5	3,88 ± 2,62	4,12 ± 3,11	0.0001*
Total kolesterol(mg/dl)	175,17 ± 33,98	195,38 ± 36,37	190,81 ± 31,25	189,61 ± 30,24	0.075
LDL-K (mg/dl)	100,47 ± 30,02	114,54 ± 37,32	116,56 ± 26,93	114,47 ± 27,16	0.039*
HDL-K (mg/dl)	57,27 ± 12,97	49,78 ± 14,7	45,84 ± 11,34	46,07 ± 9,71	0.0001*
Trigliserid (mg/dl)	86,93 ± 40,82	160,27 ± 108,11	151,9 ± 68,39	145,02 ± 71,42	0.0001*

Normal: VKİ=18.5-24.9 kg/m², Fazla Kilolu: VKİ=25-29.9 kg/m², Obez: VKİ=30-39.9 kg/m² Morbid, Obez: VKİ≥40 kg/m², LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kadınların VKİ Değerine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan kadınların 22’si normal grupta, 25’i fazla kilolu, 38’i obez, 46’sı morbid obez gruptaydı. Normal gruptaki kadınların ortalama yaşının 33,72 ± 7,47, fazla kilolu kadınların 48,20 ± 15,48, obez kadınların 48,31 ± 15,83 ve morbid

obez kadınların $39,69 \pm 12,10$ olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında, obezlerle; morbid obez ($p=0,020$) ve normal grup ($p=0,0001$) arasında anlamlı fark bulunurken fazla kilolularla normal grup ($p=0,002$) arasında da yaş açısından anlamlı fark olduğu görüldü. Normal grubun ortalama bel çevresi $80,3 \pm 6,21$ cm, fazla kiloluların $98,52 \pm 7,50$ cm, obezlerin $112,28 \pm 8,16$, morbid obezlerin $131,15 \pm 13,87$ cm olarak saptandı ve anlamlı fark elde edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında, bel çevresi açısından sadece normal grupla fazla kilolular arasında anlamlı fark olmadığı, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$).

Normal VKİ'ne sahip kadınların HOMA-IR değeri $2,08 \pm 1,49$, fazla kiloluların $2,84 \pm 3,00$, obezlerin $3,86 \pm 2,59$, morbid obezlerin $3,81 \pm 2,60$ saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; morbid obez ($p=0,0001$) ve obezler ($p=0,001$) arasında anlamlı fark saptandı. Fazla kilolularla morbid obezler arasında da HOMA-IR açısından anlamlı fark bulundu ve geriye kalan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Normal gruptaki kadınların total kolesterol değeri $172,40 \pm 33,57$ mg/dl, fazla kilolu kadınların $193,72 \pm 41,58$ mg/dl, obez kadınların $192,50 \pm 29,84$ mg/dl, morbid obez kadınların $192,26 \pm 26,59$ mg/dl saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,018$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; obez ($p=0,022$) ve morbid obezler ($p=0,025$) arasında anlamlı fark olduğu, diğer gruplar arasında total kolesterol açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. LDL-K; normal gruptaki kadınlarda $95,09 \pm 27,52$ mg/dl, fazla kilolu kadınlarda $112,68 \pm 41,71$ mg/dl, obez kadınlarda $117,78 \pm 24,45$, morbid obez kadınlarda $115,28 \pm 26,49$ mg/dl olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,005$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla obez ($p=0,005$) ve morbid obez ($p=0,013$) arasında LDL-K açısından anlamlı fark olduğu, diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. HDL-K ise normal gruptaki kadınlarda $62,00 \pm 11,32$ mg/dl, fazla kilolu kadınlarda $54,68 \pm 14,14$ mg/dl, obez kadınlarda $47,18 \pm 11,38$, morbid obez kadınlarda $48,30 \pm 8,40$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla;

morbid obez ve obezler arasında anlamlı fark ($p=0,0001$) saptandı. Ayrıca fazla kilolu grupla obezler arasında da HDL-K açısından anlamlı fark saptandı ($0,046$) ve diğer ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Trigliserid değerleri ise normal VKİ'ne sahip kadınlarda $76,50 \pm 32,30$ mg/dl, fazla kilolu kadınlarda $131,64 \pm 65,53$ mg/dl, obez kadınlarda $151,23 \pm 72,11$ mg/dl, morbid obez kadınlarda $143,04 \pm 69,35$ mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel anlamlı fark elde edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; fazla kilolu ($p=0,005$), obez ($p=0,0001$) ve morbid obez ($p=0,0001$) grupları arasında anlamlı fark bulundu, diğer grup karşılaştırmalarında trigliserid açısından anlamlı farklılık görülmedi. Tablo-8'de kadınların VKİ değerlerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo-8: Kadınların VKİ değerlerine göre karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=22)	Fazla Kilolu(n=25)	Obez (n=38)	Morbid Obez (n=46)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş	33,72 ± 7,47	48,20 ± 15,48	48,31 ± 15,83	39,69 ± 12,10	0,0001*
Kilo (kg)	57,86 ± 8,98	70,56 ± 6,74	88,63 ± 10,42	121,53 ± 17,74	0,0001*
Boy (cm)	163,09 ± 7,34	159,40 ± 6,17	159,78 ± 6,32	161,84 ± 7,29	0,292
VKİ (kg/m ²)	21,59 ± 2,06	27,59 ± 1,31	34,60 ± 2,88	46,24 ± 6,29	0,0001*
Bel çevresi (cm)	80,31 ± 6,21	98,52 ± 7,50	112,28 ± 8,16	131,15 ± 13,87	0,0001
Kreatinin (mg/dl)	0,60 ± 0,06	0,69 ± 0,08	0,66 ± 0,09	0,62 ± 0,09	0,003*
Hb (gr/dl)	12,87 ± 0,79	13,49 ± 1,14	13,16 ± 1,17	12,99 ± 1,11	0,205
HbA1C(%)	4,86 ± 0,29	5,49 ± 0,49	5,58 ± 0,38	5,62 ± 0,51	0,0001*
Homa-IR	2,08 ± 1,49	2,84 ± 3,00	3,86 ± 2,59	3,81 ± 2,60	0,0001*
Total kolesterol (mg/dl)	172,40 ± 33,57	193,72 ± 41,58	192,50 ± 29,84	192,26 ± 26,59	0,018
LDL-K (mg/dl)	95,09 ± 27,52	112,68 ± 41,71	117,78 ± 24,45	115,28 ± 26,49	0,005*
HDL-K (mg/dl)	62,00 ± 11,32	54,68 ± 14,14	47,18 ± 11,38	48,30 ± 8,40	0,0001*
Trigliserid (mg/dl)	76,50 ± 32,30	131,64 ± 65,53	151,23 ± 72,11	143,04 ± 69,35	0,0001*

Normal: VKİ=18.5-24.9 kg/m², Fazla Kilolu: VKİ=25-29.9 kg/m², Obez: VKİ=30-39.9 kg/m², Morbid, Obez: VKİ≥40 kg/m², LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Erkeklerin VKİ Değerlerine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya 8 normal VKİ'ne sahip, 12 fazla kilolu, 14 obez ve 11 morbid obez erkek birey dahil edildi. Normal VKİ'ne sahip erkeklerin ortalama yaşı $36,50 \pm 10,02$, fazla kilolu erkeklerin $48,00 \pm 14,97$, obez erkeklerin $36,23 \pm 11,78$, morbid

obezlerin $33,18 \pm 9,94$ olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark elde edilmedi. Normal gruba dahil olan erkeklerin ortalama VKİ değeri $23,43 \pm 2,00$ kg/m^2 , fazla kilolu olarak tanımlanan gruba dahil olanların $27,22 \pm 1,15$ kg/m^2 , obezlerin $33,10 \pm 2,25$ kg/m^2 , morbid obezlerin $47,90 \pm 3,68$ kg/m^2 olarak saptandı.

Normal VKİ'ne sahip olan erkeklerin ortalama bel çevresi değeri $89,62 \pm 5,12$ cm, fazla kilolu erkeklerin $101,25 \pm 5,11$ cm, obez erkeklerin $112,42 \pm 3,67$ cm, morbid obez erkeklerin $146,45 \pm 13,22$ cm olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal gruba; obez ($p=0,001$) ve morbid obezler ($p=0,0001$) arasında, bel çevresi açısından anlamlı fark olduğu saptandı. Ayrıca fazla kilolu gruba morbid obezler arasında da bel çevresi açısından anlamlı fark saptanırken ($p=0,0001$), diğer ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı.

HOMA-IR değeri, gruplar arasında karşılaştırıldığında; normal gruptaki erkeklerde ortalama HOMA-IR değeri $1,89 \pm 1,04$, fazla kilolu erkeklerde $2,39 \pm 0,72$, obez erkeklerde $3,94 \pm 2,76$, morbid obez erkeklerde $5,37 \pm 4,63$ olarak saptandı. HOMA-IR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,051$).

Normal VKİ'ne sahip erkeklerde, total kolesterol ortalama değeri $182,75 \pm 36,20$ mg/dl, fazla kilolu erkeklerde $198,83 \pm 23,18$ mg/dl, obez erkeklerde $186,21 \pm 35,57$ mg/dl, morbid obez erkeklerde $178,54 \pm 42,10$ mg/dl olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,562$). LDL-Kolesterol ise normal grupta ortalama $115,25 \pm 33,46$ mg/dl, fazla kilolu grupta $118,41 \pm 27,15$ mg/dl, obezlerde $113,21 \pm 33,54$ mg/dl, morbid obezlerde $111,09 \pm 30,94$ mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında LDL-K açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,959$). HDL-K düzeyleri, normal VKİ'ne sahip erkeklerde ortalama $44,25 \pm 6,90$ mg/dl, fazla kilolu olarak sınıflandırılan erkeklerde $39,58 \pm 10,14$ mg/dl, obez erkeklerde $42,21 \pm 10,75$ mg/dl, morbid obez erkeklerde $36,72 \pm 9,54$ mg/dl olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,288$). Normal gruptaki erkeklerde ortalama trigliserid değerleri $115,62 \pm 49,89$ mg/dl, fazla kilolu erkeklerde $219,91 \pm 152,10$ mg/dl, obez erkeklerde $153,71 \pm 59,51$ mg/dl, morbid obez erkeklerde $153,27 \pm 82,63$ mg/dl olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel

anlamli fark tespit edilmedi. Tablo-9'da erkeklerin VKİ değerlerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo-9: Erkeklerin VKİ değerine göre karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=8)	Fazla Kilolu(n=12)	Obez (n=14)	Morbid Obez (n=11)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş	36,50 ± 10,02	48,00 ± 14,97	36,23 ± 11,78	33,18 ± 9,94	0,067
Kilo (kg)	69,37 ± 7,53	79,91 ± 6,20	96,85 ± 5,48	149,72 ± 13,28	0,0001*
Boy (cm)	171,12 ± 5,69	170,91 ± 6,00	171,64 ± 4,78	176,54 ± 6,02	0,109
VKİ (kg/m ²)	23,43 ± 2,00	27,22 ± 1,15	33,10 ± 2,25	47,90 ± 3,68	0,0001*
Bel evresi (cm)	89,62 ± 5,12	101,25 ± 5,11	112,42 ± 3,67	146,45 ± 13,22	0,0001*
Kreatinin (mg/dl)	0,81 ± 0,06	0,81 ± 0,12	0,79 ± 0,09	0,79 ± 0,11	0,887
Hb (gr/dl)	15,38 ± 1,10	14,75 ± 1,76	15,24 ± 1,17	14,84 ± 0,80	0,425
HbA1C(%)	5,18 ± 0,38	5,21 ± 0,45	5,31 ± 0,57	5,54 ± 0,50	0,383
Homa-IR	1,89 ± 1,04	2,39 ± 0,72	3,94 ± 2,76	5,37 ± 4,63	0,051
Total kolesterol (mg/dl)	182,75 ± 36,20	198,83 ± 23,18	186,21 ± 35,57	178,54 ± 42,10	0,562
LDL-K (mg/dl)	115,25 ± 33,46	118,41 ± 27,15	113,21 ± 33,54	111,09 ± 30,94	0,959
HDL-K (mg/dl)	44,25 ± 6,90	39,58 ± 10,14	42,21 ± 10,75	36,72 ± 9,54	0,288
Trigliserid (mg/dl)	115,62 ± 49,89	219,91 ± 152,10	153,71 ± 59,51	153,27 ± 82,63	0,08

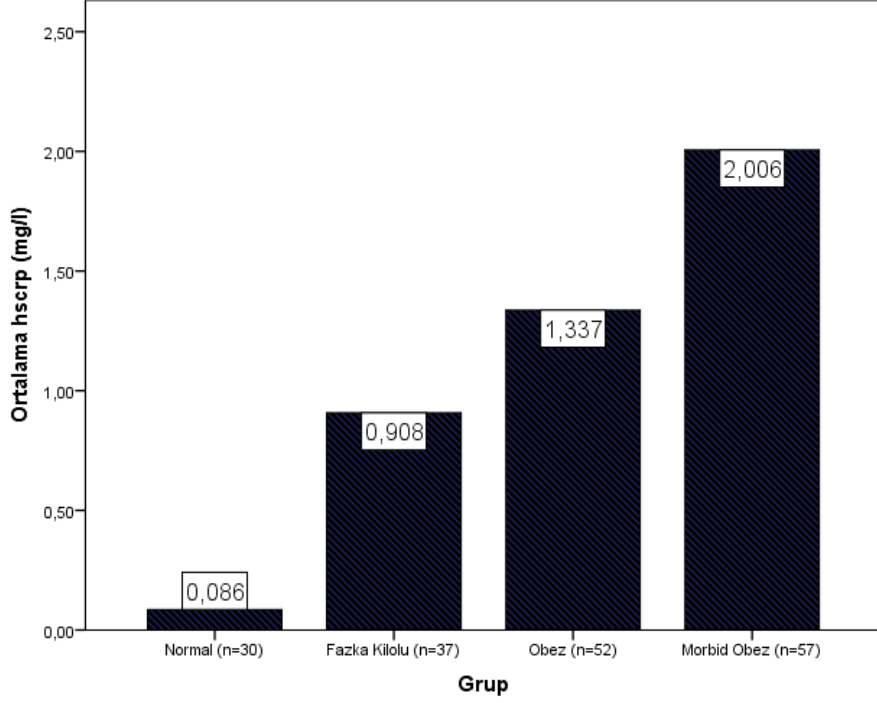
Normal: VKİ=18.5-24.9 kg/m², Fazla Kilolu: VKİ=25-29.9 kg/m², Obez: VKİ=30-39.9 kg/m²
Morbid, Obez: VKİ≥40 kg/m², LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İnflamasyon Belirteçlerinin Gruplar Arasındaki Farkı

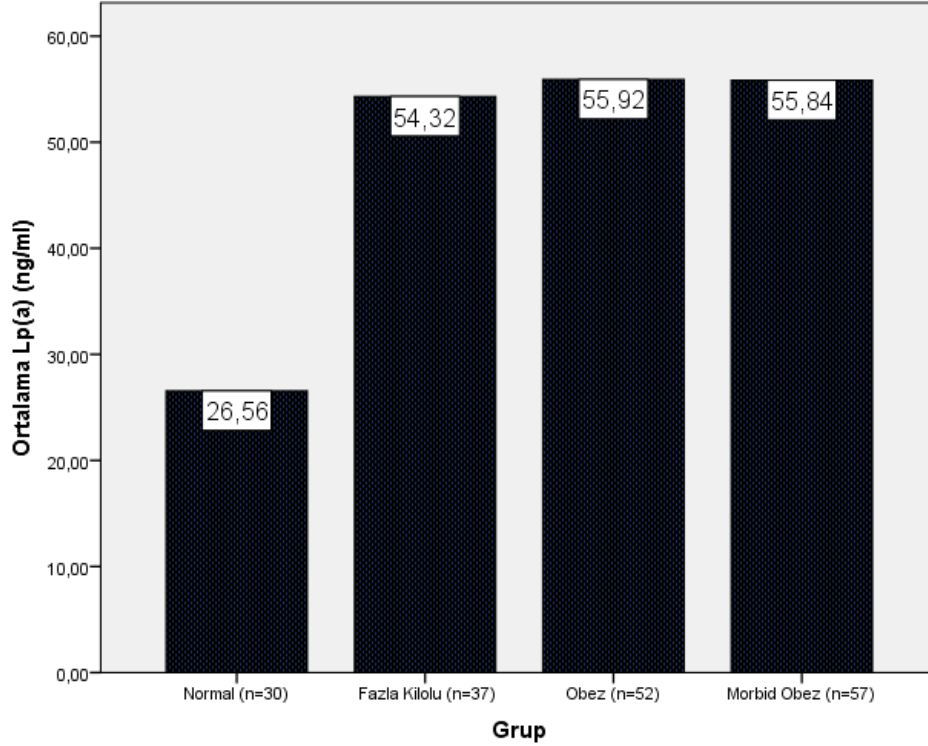
hs-CRP düzeyleri, normal VKİ'ne sahip bireylerde (n=30) ortalama 0,09 ± 0,06 mg/l, fazla kilolularda (n=37) 0,91 ± 1,3 mg/l, obezlerde (n=52) 1,34 ± 1,31 mg/l, morbid obezlerde (n=57) 2,01 ± 1,21 mg/l olarak bulundu ve gruplar arasında hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında, hs-CRP açısından sadece obezlerle fazla kilolular arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark saptandı (morbid obezlerle obezler arasında p=0,002, geriye kalan tüm grupların ikili karşılaştırılmalarında p=0,0001). Gruplar arasındaki hs-CRP dağılımını Şekil- 3'de gösterilmiştir.

Şekil-3: Gruplar arasındaki hscrp dağılımı



Lp(a) için bakıldığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup; normal grupta ortalama Lp(a) değeri $26,56 \pm 5,22$ ng/ml, fazla kilolularda $54,32 \pm 12,37$ ng/ml, obezlerde $55,92 \pm 5,94$ ng/ml, morbid obezlerde $55,84 \pm 8,5$ ng/ml olarak bulundu ($p=0,0001$). Yine gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında, normal grupla; fazla kilolu, obez ve morbid obez grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Gruplar arasındaki Lp(a) değerlerinin dağılımı Şekil-4'de gösterilmiştir.

Şekil-4:Gruplar arasındaki Lp(a) dağılımı



CD34 pozitif EPH değerleri açısından karşılaştırıldığında, dört grup arasında anlamlı fark elde edildi ($p=0,032$). Ancak gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında sadece obezlerle fazla kilolular arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). İnflamasyon belirteçlerinin gruplara göre dağılımı Tablo-10'de gösterilmiştir.

Tablo-10: İnflamasyon belirteçlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=30)	Fazla Kilolu (n=37)	Obez (n=52)	Morbid Obez (n=57)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
hs-CRP (mg/l)	0,09 ± 0,06	0,91 ± 1,3	1,34 ± 1,31	2,01 ± 1,21	0.0001*
Lpa (ng/ml)	26,56 ± 5,22	54,32 ± 12,37	55,92 ± 5,94	55,84 ± 8,5	0.0001*
CD34 (+) (%)	24,67 ± 23,64	27,56 ± 24,72	17,74 ± 20,76	21,56 ± 22,75	0.032*

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kadınlarda İnflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Normal VKİ'ne sahip kadınlarda (n=22) ortalama hs-CRP değeri $0,07 \pm 0,05$ mg/l, fazla kilolu kadınlarda (n=25) $0,87 \pm 1,36$ mg/l, obez kadınlarda (n=38) $1,44 \pm 1,30$ mg/l, morbid obez kadınlarda (n=46) $2,12 \pm 1,22$ mg/l olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; obez ve morbid obezler arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Ayrıca fazla kilolularla morbid obezler arasında da hs-CRP açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$) ve geriye kalan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Normal gruba dahil edilen kadınların ortalama Lp(a) değeri $26,67 \pm 4,73$ ng/ml, fazla kilolu kadınların $53,25 \pm 12,78$ ng/ml, obez kadınların $55,72 \pm 6,09$ ng/ml, morbid obez kadınların $56,13 \pm 7,12$ ng/ml olarak saptandı ve anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). İkili grup karşılaştırmalarında, normal grupla; obez ($p=0,0001$), morbid obez ($p=0,0001$) ve fazla kilolular ($p=0,0001$) arasında anlamlı fark tespit edildi ve diğer ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı.

CD34 (+) EPH seviyeleri normal VKİ'ne sahip kadınlarda % $20,20 \pm 18,68$, fazla kilolu kadınlarda % $27,07 \pm 25,86$, obez kadınlarda % $14,55 \pm 16,11$ ve morbid obez kadınlarda % $22,82 \pm 22,97$ bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,065$). Tablo-11'de kadınlarda VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-11:Kadınlarda VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=22)	Fazla Kilolu (n=25)	Obez (n=38)	Morbid Obez (n=46)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
hs-CRP (mg/l)	$0,07 \pm 0,05$	$0,87 \pm 1,36$	$1,44 \pm 1,30$	$2,12 \pm 1,22$	0,0001*
Lpa (ng/ml)	$26,67 \pm 4,73$	$53,25 \pm 12,78$	$55,72 \pm 6,09$	$56,13 \pm 7,12$	0,0001*
CD34 (+) (%)	$20,20 \pm 18,68$	$27,07 \pm 25,86$	$14,55 \pm 16,11$	$22,82 \pm 22,97$	0,065

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Erkeklerde İnflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Normal VKİ'ne sahip erkeklerde (n=8) ortalama hs-CRP değeri $0,12 \pm 0,05$ mg/l, fazla kilolu erkeklerde (n=12) $0,98 \pm 1,20$ mg/l, obez erkeklerde (n=14) $1,02 \pm 1,32$ mg/l, morbid obez erkeklerde (n=11) $1,52 \pm 1,03$ mg/l olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. İkili grup karşılaştırmalarında hs-CRP açısından, sadece normal grup ile morbid obezler arasında anlamlı fark olduğu ($p=0,001$), diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Ortalama Lp(a) değerleri, normal gruptaki erkeklerde $26,22 \pm 6,74$ ng/ml, fazla kilolu erkeklerde $56,53 \pm 11,67$ ng/ml, obez erkeklerde $56,47 \pm 5,66$ ng/ml, morbid obez erkeklerde $54,64 \pm 13,18$ ng/ml olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). İkili grup karşılaştırmalarında normal grupla; fazla kilolu ($p=0,002$), obez ($p=0,002$) ve morbid obezler ($p=0,004$) arasında anlamlı fark saptandı ve diğer grupların ikili karşılaştırmalarında, Lp(a) düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı.

CD34 (+) EPH seviyeleri normal VKİ'ne sahip erkeklerde $\%36,93 \pm 32,13$, fazla kilolu erkeklerde $\%28,55 \pm 23,20$, obez erkeklerde $\%26,39 \pm 29,01$, morbid obez erkeklerde $\%16,26 \pm 22,04$ olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tablo-12'de, erkeklerde VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo-12:Erkeklerde VKİ değerine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=8)	Fazla Kilolu (n=12)	Obez (n=14)	Morbid Obez (n=11)	P Değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
hs-CRP (mg/l)	$0,12 \pm 0,05$	$0,98 \pm 1,20$	$1,02 \pm 1,32$	$1,52 \pm 1,03$	0,003*
Lpa (ng/ml)	$26,22 \pm 6,74$	$56,53 \pm 11,67$	$56,47 \pm 5,66$	$54,64 \pm 13,18$	0,001*
CD34 (+) (%)	$36,93 \pm 32,13$	$28,55 \pm 23,20$	$26,39 \pm 29,01$	$16,26 \pm 22,04$	0,504

* $p < 0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

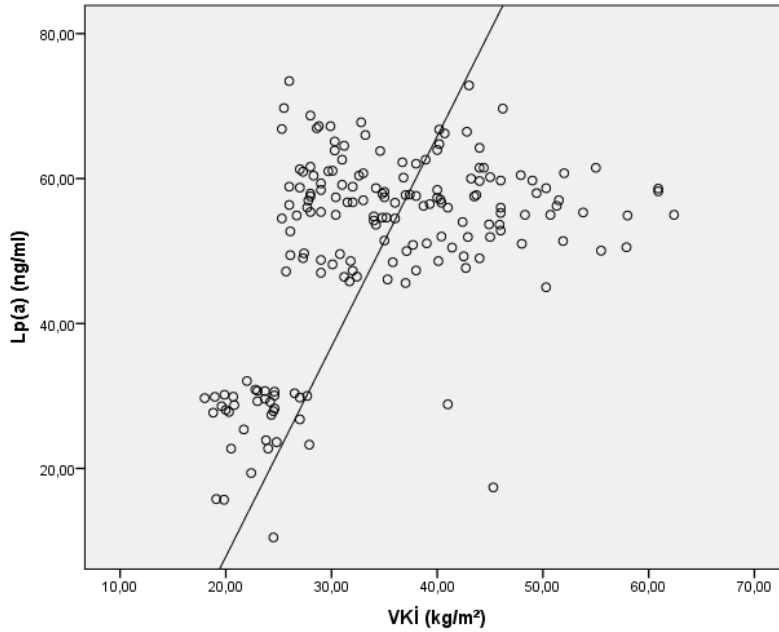
Korelasyon Analizi

Vücut kitle indeksi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı ve hs-CRP ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,0001$ $r=0,455$). Lp(a) ile VKİ arasında da benzer şekilde pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,0001$ $r=0,477$), CD34(+) EPH seviyesi ile VKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,329$ $r= -0,074$). Tablo- 13’da VKİ ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Şekil-5’de VKİ ile Lp(a) arasındaki korelasyonun grafiği, Şekil-6’da VKİ ile hs-CRP arasındaki korelasyonun grafiği gösterilmiştir.

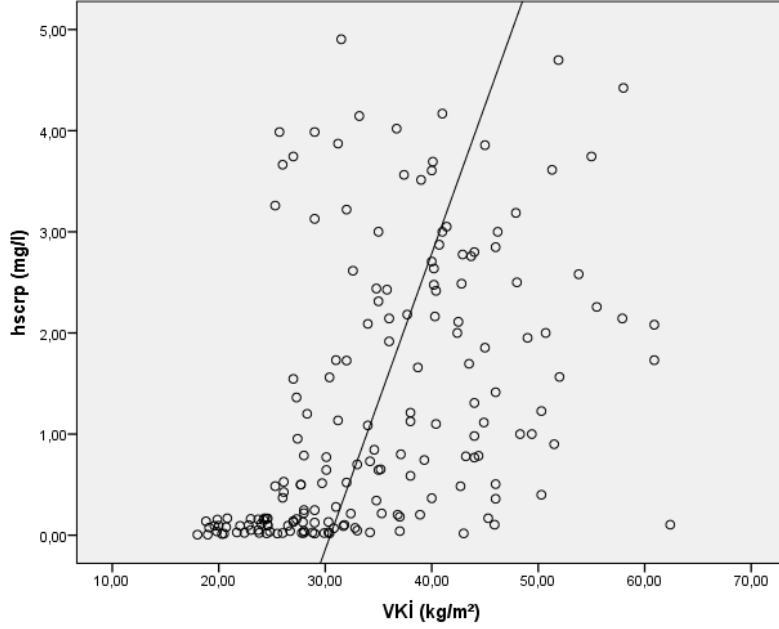
Tablo-13 : İnflamatuvar belirteçlerin VKİ ile ilişkisi

	VKİ (kg/m ²)	
	p	r
Lp(a) (ng/ml)	0,0001	0,477
hs-CRP (mg/l)	0,0001	0,455
CD34(%)	0,329	-0,074

Şekil- 5: VKİ ile Lp(a) arasındaki korelasyon



Şekil- 6: VKİ ile hs-CRP arasındaki korelasyon



Kadınlarda (n=131), VKİ ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi saptamak için, VKİ ile Lp(a) korelasyonuna bakıldı ve orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı (p=0,0001 r= 0,528). hs-CRP ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanırken (p=0,0001 r= 0,480), CD34(+) EPH seviyesi ile VKİ arasında ilişki saptanmadı (p=0,918 r= 0,009). Kadın cinsiyetteki korelasyon analizi Tablo-14’de gösterilmiştir.

Tablo-14: Kadınlarda VKİ ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi

	VKİ(kg/m ²)	
	p	r
Lp(a) (ng/ml)	0,0001	0,528
hs-CRP (mg/l)	0,0001	0,480
CD34(%)	0,918	0,009

Erkeklerde, VKİ ile Lp(a) ve hs-CRP arasında zayıf da olsa anlamlı ilişki saptandı (her iki değer için de $p=0,022$ $r=0,341$). Kadınlarda olduğu gibi, erkeklerde de CD34(+) EPH seviyesi ile VKİ arasında ilişki saptanmadı (sırayla $p=0,079$ $r=-0,264$, $p=0,205$ $r=-0,192$). Erkek cinsiyetteki korelasyon analizi Tablo-15’de gösterilmiştir.

Tablo-15: Erkeklerde VKİ inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi

	VKİ(kg/m ²)	
	p	r
Lp(a) (ng/ml)	0,022	0,341
hs-CRP (mg/l)	0,022	0,341
CD34(%)	0,079	-0,264

hs-CRP ile Diğer Parametrelerin İlişkisi

Yaş artışıyla hs-CRP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İnsülin direnci ile arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için HOMA-IR ile hs-CRP ilişkisine bakıldı ve zayıf da olsa pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı ($p=0,001$ $r=0,260$). hs-CRP ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında total kolesterol ($p=0,004$ $r=0,215$), LDL-Kolesterol ($p=0,004$ $r=0,216$), trigliseridle ($p=0,044$ $r=0,115$) pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Benzer ilişki HDL-Kolesterolle saptanmadı. İnflamasyon ve aterosklerozla ilişkili bir diğer parametre olan Lp(a) ile hs-CRP arasındaki ilişkiye de bakılmış ve pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,0001$ $r=0,339$). Tablo-16’da hs-CRP ile yaş, HOMA-IR, lipid parametreleri ve Lp(a) arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo- 16: hs-CRP ile Diğer Parametrelerin İlişkisi

	hs-CRP (mg/l)	
	p	r
Yaş	0,078	0,134
HOMA-IR	0,001	0,260
Total Kolesterol(mg/dl)	0,004	0,215
LDL-K(mg/dl)	0,004	0,216
HDL-K(mg/dl)	0,118	- 0,122
Trigliserid(mg/dl)	0,044	0,152
Lp(a) (ng/ml)	0,0001	0,339

Lp(a) ile Diğer Parametrelerin İlişkisi

Yaş artışı ile Lp(a) arasında zayıf korelasyon olduğu saptandı. HOMA-IR değeri arttıkça Lp(a) seviyelerinin de arttığı görüldü, zayıf da olsa pozitif korelasyon varlığı gösterildi (p=0,005 r=0,210). Lp(a) ile total kolesterol (p=0,009 r=0,195), LDL-Kolesterol (p=0,008 r=0,198), trigliserid arasında zayıf pozitif korelasyon (p=0,005 r=0,212), HDL-Kolesterol ile zayıf negatif korelasyon (p=0,001 r=-0,241) olduğu saptandı. Tablo-17’de Lp(a) ile yaş, HOMA-IR ve lipid parametreleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo-17 : Lp(a) ile Diğer Parametrelerin İlişkisi

	Lp (a)	
	p	r
Yaş	0,001	0,238
HOMA-IR	0,005	0,210
Total Kolesterol(mg/dl)	0,009	0,195
LDL-K(mg/dl)	0,008	0,198
HDL-K(mg/dl)	0,001	-0,241
Trigliserid(mg/dl)	0,005	0,212

CD34 pozitif EPH seviyesi ile yaş, HOMA-IR ve lipid parametreleri arasındaki korelasyon incelenmiş ancak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde CD34 pozitif hücre seviyesi ile inflamasyon belirteçlerinden olan hs-CRP ve Lp(a) arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi. Tablo-18’de CD34 pozitif hücre seviyesi ile diğer parametrelerin ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo-18 : CD34 Pozitif Hücre Seviyesi ile Diğer Parametrelerin İlişkisi

	CD34(%)	
	p	r
Yaş	0,784	-0,021
HOMA-IR	0,372	0,068
Total Kolesterol	0,707	-0,028
LDL-K	0,597	-0,040
HDL-K	0,289	-0,080
Trigliserid	0,483	0,053
hs-CRP	0,340	-0,073
Lp(a)	0,988	0,001

TARTIŞMA

Ateroskleroza başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Lipid dışı risk faktörleri arasında HT, DM, obezite, metabolik sendrom, periferik arter hastalığı, sigara içiciliği, sedanter yaşam tarzı sayılabilir. Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin veya genetik mutasyonların önemini ortaya çıkarmıştır. Homosistein düzeyi, Lp(a) seviyesi, hs-CRP seviyesi, metabolik sendrom varlığı, görüntüleme teknikleri (karotis intima-mediya kalınlığı) risk belirlemesi için kullanılacak yeni belirteçlerdir (109). Epidemiyolojide artan kardiyovasküler hastalıkların kontrol altına alınabilmesi için primer koruma stratejileri önemlidir. Gerçek bir risk tahmini ve tedaviden faydalanacak bireylerin belirlenebilmesi için yeni risk faktörlerinin kullanılmasında fayda vardır.

Obezite tek başına kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmasının yanında HT, dislipidemi, düşük HDL-K seviyesi, glukoz intoleransı ve tip-II DM gibi komorbiditeleri de artırarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır. İnsülin direnci ve beraberindeki hiperinsülinemi bu komorbiditelerle yakından ilişkilidir (110). Artmış insülin seviyeleri, arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve inflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır (111). Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Adipoz dokunun yeni fonksiyonları belirlenmiş, endokrin bir organ gibi davrandığı anlaşılmıştır (4). Obezitede artmış insülin direncinden adipoz doku tarafından salgılanan sitokinlerin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (112). Çalışmalarda, inflamatuvar sitokinlerin obeziteye bağlı arttığının gösterilmesi aynı zamanda obezitenin kronik inflamatuvar bir durum olduğunu da doğrulamaktadır. Artmış insülin direnci ile obeziteye bağlı komorbiditelerin artmış olması ve gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğunun bilinmesi nedeniyle kilolu ve obez popülasyonda, HOMA-IR indeksinin bakılması gerektiğini düşünüyoruz. Bu amaçla çalışmaya alınan tüm bireylerde, HOMA-IR değeri hesaplandı ve gruplar arasında

istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). İkili grup karşılaştırmalarında ise, morbid obezle; fazla kilolu ($p = 0,001$) ve normal grup ($p < 0,001$) arasında, obezle; fazla kilolu ($p = 0,003$) ve normal grup ($p < 0,001$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde, HOMA-IR ile VKİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görüldü ($p = 0,0001$ $r = 0,288$). Çalışmaya dahil edilen hastalarda, elde edilen ortalama değerlerden de anlaşılacağı üzere insülin direnci ile VKİ arasında ilişki vardır ve obezite ciddiyeti arttıkça HOMA-IR değerleri de artmaktadır. Diğer taraftan insülin direncine HDL-K düşüklüğü, trigliserid yüksekliği gibi risk faktörlerinin eşlik ettiği bilinmektedir. İnsülin, plazmadaki serbest yağ asitlerini baskılamaktadır. İnsülin direnci geliştiğinde plazmadaki serbest yağ asitleri artarak trigliserid oluşumunu artırmaktadır. Plazmada artan trigliseritten zengin lipoproteinler, HDL-K düzeyini baskılamaktadır (113). Bu amaçla çalışmamızda, lipid parametreleri ile HOMA-IR arasında da korelasyon analizi yapıldı ancak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonucun, gerek seçilen fazla kilolu hasta kohortunda beklenenin aksine trigliserid düzeyinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olmasıyla ve gerekse grupların diğer lipid değerlerinin kontrol grubuna kıyasla birbirine benzer olmasıyla ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Aterosklerotik olayın başlangıcından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (114). Histolojik olarak aterom plağında immünglobulinler, makrofajlar, B ve T lenfositler, komşu adventisiada da T lenfosit, plazma hücreleri ve antijen-antikor komplekslerinin bulunması, plağın oluşum ve ilerlemesinde inflamasyonun önemini göstermektedir (115). Obezitede de kardiyovasküler risk artışının altında yatan mekanizma, endotelial hasar ve disfonksiyondur. Artan VKİ ile beraber inflamasyon mediatörlerinin salınımı da artmakta ve bu gelişen sessiz inflamasyon obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olmaktadır (16,116). Obezite ile meydana gelen inflamasyon, insülin duyarlılığında değişme, endotelden adezyon moleküllerinin açığa çıkmasında artma, karaciğerde fibrinojen ve trombosit pıhtılaşma faktörü üretiminde artma gibi çeşitli mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalık ve diyabet için sorumlu bir başlangıç faktörü olabilir. Obez kişilerde adipoz doku kaynaklı inflamatuvar sitokin salınımı artışına yanıt olarak CRP yükselmesi saptanmıştır (117).

Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların metaanalizinde, CRP'nin bu inflamatuvar durumu ve ileride olası gelişebilecek kardiyovasküler sorunları tahmin etmede faydalı bir inceleme yöntemi olabileceği anlaşılmıştır (118,119). Obezitenin inflamasyon üzerindeki rolünü araştıran çalışmamızda, VKİ ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Erkek ve kadınlarda ayrı ayrı incelendiğinde, yine her iki cinsiyette de VKİ ile hs-CRP'nin pozitif yönde korele olduğu görüldü. Bulgularımız obezitenin düşük derecede sistemik inflamasyondan sorumlu olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Obezlerdeki hsCRP düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, hsCRP değerinin 2.2 mg/l üzerinde olma riski, normal VKİ'ne sahip bireylere göre, obez erkeklerde (≥ 30 kg/m²) 2.1 kat, obez kadınlarda ise 6.2 kat yüksek bulunmuştur (64). Yudkin ve arkadaşları, yüksek ve düşük CRP konsantrasyonlu bir popülasyonu incelediklerinde, CRP düzeyleri yüksek olanların daha obez olduklarını belirtmişlerdir (120). Ayrıca serum CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (121). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak, VKİ artışı ile kardiyovasküler hastalık riskini saptamada önemli bir belirteç olan hs-CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda hs-CRP ile HOMA-IR arasındaki ilişki de incelendi ve hs-CRP ile HOMA-IR arasında zayıf korelasyon bulundu. Total kolesterol, LDL-K ve trigliserid ile hs-CRP arasındaki ilişki incelendiğinde, bahsedilen parametrelerle hs-CRP arasında zayıf korelasyon olduğu saptandı. Yudkin ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, CRP'nin insülin direnç parametreleri ve trigliseridler ile pozitif, HDL-K ile negatif ilişkisinin olduğunu göstermişlerdir (120). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatür bilgileriyle uyumludur ve HOMA-IR değerlerindeki artışla birlikte kardiyovasküler risk artışının olduğunu doğrular niteliktedir.

Amerikan Kalp Cemiyeti, hs-CRP'nin 3 mg/l üzerinde olmasını yüksek riskli durum olarak tanımlamaktadır (76). Çalışmamızda 3 mg/l'nin üzerinde hs-CRP değerleri olan bireylerin gruplardaki dağılımı da incelendi. Toplam 176 bireyden 26'sında hs-CRP değerleri 3 mg/l'nin üzerinde saptandı. Bu yüksek riskli grupta olan bireylerin %46.2'sinin morbid obez, %30.8'inin obez, %23.1'inin overweight olduğu görüldü. VKİ normal olan grupta ise hs-CRP değeri 3 mg/l'nin üzerinde olan kişi

bulunmamaktadır. Sonuçlarımız VKİ değeri arttıkça bireylerin hs-CRP düzeylerinin de arttığı ve yüksek VKİ'ne sahip bireylerde kardiyovasküler riskin daha yüksek olduğunu gösterir niteliktedir.

Majör kardiyovasküler risk faktörlerinin önemli bir kısmı ile ilişkili olduğu saptanan hs-CRP düzeyleri, risk faktörlerinin azalması veya ortadan kaldırılması ile düşüş gösterebilmektedir. Obez postmenopozal kadınlarda (VKİ 35.6 kg/m²) kilo verme ile hsCRP değerlerinde 14 ayda %32.3 azalma (3.06 mg/l'den 1.63 mg/l'ye) görülmüştür (122). Ayrıca her ne kadar kılavuzlarda, hastalara konvansiyonel risk faktörlerine göre statin tedavisi başlanması önerilse de, statin tedavisi ile hs-CRP'nin düşürülmesinin kardiyovasküler olay gelişimi ve tüm nedenlere bağlı ölümü azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (123). Obezite ile hs-CRP ilişkisi çalışmamızda gösterilmiştir ve hs-CRP düşüklüğü ile kardiyovasküler riskin azaldığı göz önüne alındığında, çalışma popülasyonumuzda, kilo kaybıyla ve medikal tedavi ile kardiyovasküler riskin azaltılabileceği sonucu da çıkarılabilir.

hs-CRP gibi yeni risk belirteçlerinden olan Lp(a) da, aterojenik ve trombotik etkileri olması nedeniyle çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Biz de çalışmamızda Lp(a) ile VKİ, bel çevresi ve insülin direnci ilişkisini araştırdık. Dört grup arasında Lp(a) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ek olarak ikili grup karşılaştırmalarında, normal grupta; fazla kilolu, obez ve morbid obezler arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p<0,0001). Korelasyon analiziyle de VKİ ile Lp(a) arasında pozitif korelasyon saptandı. Sadece çalışmaya alınan kadınlarda yapılan analizde ise Lp(a) ile VKİ arasında yine pozitif yönde ilişki olduğu saptandı (p<0,0001 r=0,480). Aynı şekilde sadece erkeklerde de, VKİ ile Lp(a) arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,022 r=0,341). Çalışmamızda hem kadınlar hem de erkeklerde VKİ ve santral obezite arttıkça Lp(a)'nın arttığı ancak kadınlarda Lp(a) ile bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu sonucu çıkmıştır. Ayrıca HOMA-IR ile Lp(a) ilişkisini de araştırdık ve zayıf da olsa iki parametre arasında pozitif korelasyon saptadık. Lp(a)'nın; total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid ile pozitif, HDL-Kolesterol ile negatif korelasyonunun olduğu da görüldü. Ayrıca inflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olan hs-CRP ile hem aterojenik hem de trombotik etkileri

olan Lp(a) arasındaki ilişki de incelendi ve iki parametre arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,0001$ $r = 0,339$).

Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 214 yüksek riskli bireyde Lp(a) düzeylerinin koroner kalp hastalığı ve metabolik sendromla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, kadınlarda Lp(a) ile hiçbir risk faktörü arasında ilişki bulunamazken, erkeklerde Lp(a)'nın, LDL-Kolesterol ile doğrusal, bel çevresi ve VKİ ile negatif korele olduğu bulunmuştur (79). Özellikle insülin direnci gelişmiş obezlerde Lp(a) düzeyleri ile ilgili çalışma yapılmıştır. Derosa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HOMA-IR indeksi yüksek obez hastalarda, Lp(a) değerinde kontrole göre anlamlı fark bulunmamış ancak Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, HOMA-IR indeksi yüksek polikistik overli obez hastalarda, Lp(a) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (95,96). Bizim çalışmamızda hem VKİ hem de HOMA-IR ile Lp(a) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Özellikle 30 mg/dl üzerindeki Lp(a) seviyeleri koroner arter hastalığı için risk arz etmektedir ve 50 mg/dl üzerindeki değerlerde Mİ riskinin 2.3 kat arttığı bildirilmiştir (124). Bizim çalışmamızda Lp(a) değerleri oldukça yüksek bulunmuştur. Sadece normal VKİ'ne sahip bireylerde ortalama değer 30 mg/dl'nin altında, fazla kilolu grupta $54,32 \pm 12,37$, obezlerde $55,92 \pm 5,94$, morbid obez grupta $55,84 \pm 8,5$ saptanmıştır. 30 mg/dl'nin üzerinde Lp(a) seviyelerine sahip bireyler incelendiğinde; %37.2'sinin morbid obez, %35.1'nin obez, %23'nün fazla kilolu, %4.7'sinin normal grupta olduğu görülmüştür. Ayrıca morbid obez olan 57 bireyden 55'nin (%96.5) ve obez olan 55 bireyin hepsinin Lp(a) seviyelerinin 30 mg/dl'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız obezite ile Lp(a)'nın oldukça yakın ilişki içinde olduğunu göstermiştir.

Çalışmaya aldığımız gruplarda, fazla kilolulardan itibaren ortalama Lp(a) seviyesinin 50 mg/dl'nin üzerinde olduğu düşünüldüğünde kilo artışıyla kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı sonucu çıkmaktadır. Hem lipid düşürücü ajanlarla hem de kilo kaybıyla Lp(a) seviyelerinde gerileme sağlanabileceği için obez bireylerde iyi bir risk değerlendirmesi yapılması ve ek kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca özellikle obez ve morbid obezlerde diyet ve egzersizle kilo kaybı sağlanmaya çalışılmalıdır.

Literatürde kilo kaybı ve statin tedavisi sonrası, Lp(a) seviyelerinde düşüş sağlandığını bildirir yayınlar mevcuttur (125-129).

Obez ve fazla kilolularda, EPH fonksiyonlarındaki değişim ateroskleroz ve tromboza yatkınlık sağlar (16). Kardiyovasküler risk faktörleri ve komorbid hastalıklar varlığında EPH fonksiyon ve yararlılığının azaldığına dair kanıtlar artmaktadır (130). Çalışmamıza alınan bireylerde dolaşımdaki CD34 pozitif hücre yüzdesi belirlendi ve EPH olarak tanımlandı. Dört grup arasında CD34 pozitif EPH seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Morbid obezler ve obezlerin, fazla kilolu ve normal VKİ'ne sahip bireylerle kıyaslandığında daha düşük EPH seviyelerine sahip oldukları bulundu. Ancak ikili grup karşılaştırmalarında sadece obezlerle overweightler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$) ve diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı farklılık elde edilemedi. Ayrıca erkekler ve kadınlar, EPH açısından ayrı ayrı incelendiğinde, VKİ ile EPH arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Tüm çalışma popülasyonunda, CD34 (+) EPH ile lipid parametreleri ve HOMA-IR arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. CD34 (+) EPH ile hs-CRP ve Lp(a) ilişkisi de araştırıldı ancak anlamlı ilişki gösterilemedi.

Literatürde, obezite ile EPH sayı ve fonksiyonları arasındaki ilişkiye ait veriler bulunmaktadır. Dolaşımdaki EPH sayılarının, normal ve fazla kilolu bireylere kıyasla obezlerde daha düşük bulunduğunu bildirir yayınlar mevcuttur (108). Endotelial hücre ve EPH fonksiyonlarındaki hasar obeziteye bağlı gelişen ateroskleroz ve tromboz ile ilişkilendirilmiştir (131). Ayrıca obezitede EPH'lerin adhezyon, migrasyon ve anjiyogenez kapasitelerinin de azaldığı bildirilmiştir (132).

Literatürde obez bireylerin paradoksal olarak, obez olmayan bireylere kıyasla daha iyi endotelial fonksiyonlara sahip olduğunu bildirir yayınlar da mevcuttur. Sağlıklı 71 bireyin alındığı bir çalışmada, her ne kadar CRP ve leptin seviyeleri ciddi obezitesi olanlarda, obez ve fazla kilolulara göre yüksek bulunsada EPH sayısı da ciddi obezitesi olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve mevcut durumun aterogenezden koruyucu rol oynayabileceği savunulmuştur (133).

Kilo kaybı ve egzersizle EPH'lerin seviyelerindeki değişim de araştırılmıştır. Mikirova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük kalorili diyetle kilo kaybı

sonrası lipid profilindeki iyileşmeyle birlikte CD34 pozitif hücre sayısında da artış görülmüştür (16). Fiziksel egzersizin, EPH'lerin sayı ve işlevsel kapasitelerini arttırdığı bildirilmiştir (134). Kardiyovasküler risk faktörlerine uzun süre maruziyet sonucu EPH seviyelerinde düşüklük olması ve bunun kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunuyor olmasından dolayı kardiyovasküler risk faktörlerinin mümkün olduğunca elimine edilmesi gerekmektedir. Obezitenin EPH düşüklüğü ile de endotel hasarına katkıda bulunuyor olmasından dolayı obez hastaların ek risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi, yeterli kilo kaybının sağlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada, VKİ artışıyla birlikte, bireylerde Lp(a) ve hs-CRP değerlerinde de artış olduğu ve bu nedenle inflamasyonun da artmış olduğu gösterilmiştir. Ancak CD34 (+) EPH ile VKİ arasında benzer şekilde bir korelasyon kurulamamıştır. Ayrıca çalışmamız kesitsel olup mevcut sonuçların kardiyovasküler sonlanım noktalarına etkisi hakkında net bir yorum yapılamamıştır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri prospektif bir gözleme dayalı olmayışıdır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmaya alınan bireylerde, iyi bir ateroskleroz belirteci olarak bilinen hs-CRP değerleri çalışılmış ve VKİ'ne göre ayrılan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. VKİ ve bel çevresi artışıyla, hs-CRP değerlerinin arttığı, aralarında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca VKİ ve bel çevresi ile HOMA-IR, total kolesterol, LDL-K, trigliserid arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Yaş ve HDL-K ile hs-CRP arasında ise ilişki gözlenmemiştir.

Hem aterogenezde hem de trombogenezde etkisi olduğu bilinen Lp(a) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Lp(a) seviyeleriyle yaş, VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, total kolestreol, LDL-K, trigliserid değerlerinin pozitif yönde korele olduğu görülmüştür. HDL-K ile de ters yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca morbid obezlerin %96,5'nin, obezlerin ise tamamının Lp(a) değerlerinin KAH için riskli olan 30 ng/ml'nin üzerinde olduğu görülmüştür.

Endotel fonksiyonları üzerinde önemli bir rolü olan CD34 pozitif EPH'ler de gruplar arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Korelasyon analizi yapıldığında yaş artışı ile aralarında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. VKİ ile EPH arasında negatif yönde ilişki olduğu, yani VKİ arttıkça EPH sayılarında düşme olduğu saptanmıştır. Bel çevresi, HOMA-IR değeri ve lipid parametreleriyle EPH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

hs-CRP ve Lp(a) düzeyleri arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiş ancak EPH ile hs-CRP ve Lp(a) arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, VKİ ile inflamasyon belirteçlerinin korele seyrettiğini göstermiştir. Vücut kitle indeksi ve santral obezitenin artmasıyla hs-CRP ve Lp(a) düzeylerinde ciddi artışın gözlenmesi, bireylerin kilo alımıyla birlikte karşılaştıkları kardiyovasküler riskin ciddiyetini göstermesi bakımından anlamlıdır. Özellikle çalışmada morbid obez ve obez bireylerin hemen hemen tamamının 30 ng/ml'nin üzerinde Lp(a) değerlerine sahip olduğunun gözlenmiş olması önemlidir. Bu sonuç, ciddi obeziteyle birlikte maruz kalınan riski ortaya koymaktadır ve bireylere tedavi başlanması için yol göstericidir.

EPH seviyeleri, endotel disfonksiyonunu göstermesi bakımından değerlidir ve birçok çalışmada klasik risk faktörlerinden daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Her ne kadar bazı çalışmalarda obezite paradoksuna bağlı yüksek çıkabileceği söylenmişse de bizim çalışmamızda, gruplar arasında anlamlı farklı bulunmuş ancak VKİ ile doğrudan bir korelasyonu gösterilememiştir. Kilo kaybı, egzersiz ve medikal tedavi ile hem hs-CRP ve Lp(a) hem de EPH seviyelerinde iyileşme olabilir. Tüm hastalara sayılan bu parametrelerin bakılması pratik ve maliyet etkin değildir ancak VKİ artışıyla birlikte inflamasyonda ciddi bir artışın olduğunu bilmesinin ve bireylerin tedavi planının bu artış göz önüne alınarak yapılmasının klinik anlamda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda, VKİ artışıyla birlikte inflamasyonda artışın olduğunu ve obezlerde agresif tedavi yaklaşımlarının ve yeterli kilo kaybının sağlanması gerekliliğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurguluyoruz.

KAYNAKLAR

1. Poirier P, Giles TD, Bray GA. Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898-918.
2. Lavie C J , Milani R V , Ventura H O. Obesity and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(21):1925-32.
3. Temel Kardiyoloji eds Ömer Kozan. *Obesite ve Kardiyovasküler Sorunlar*. 2011: 1471-82.
4. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-10.
5. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate Effects of Left Ventricular Geometry and Obesity on Mortality in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1;100(9):1460-4.
6. Erzurum C, Halaçoğlu A , Yılmaz T, Suher M. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Obez Hastaların Antropometrik Ölçümleri, Yüksek Sensitif CRP ve Ürik Asit Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28(2):101-104.
7. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 107: 499- 511.
8. Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, Nath S. Waist Circumference and BMI in Relation to Serum High Sensitivity C-Reactive Protein in Cuban Americans with and without Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(3):842-52.
9. Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H. The Levels of Soluble CD40 Ligand and C-Reactive Protein in Normal Weight, Overweight and Obese People. *Clin Med Res* 2010;8(2):89-95.

10. Baskın Y, Yiğitbaş T, Afacan G, Bağbozan Ş. İnsülin Direnci Olan Erişkin Kilolu ve Obezlerde Lipoprotein a ile Lipid Parametreleri. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008;6(2):65-71.
11. Eckardtstein A, Stechulte H , Cullen P, Assmann G. Lipoprotein a Further Increases the Risk of Coronary Events in Men with High Global Cardiovascular Risk. American College of Cardiology 2001;37(2):434-439.
12. Taşköylü Ö, Tanrıverdi H, Evrengül H. Kök Hücre ve Kardiyovasküler Hastalıklar. Anatol J Clin Investig 2010;4(2):130-133.
13. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and Migratory Activity of Circulating Endothelial Progenitor Cells Inversely Correlate with Risk Factors for Coronary Artery Disease. Circ Res 2001; 89: 1-7.
14. Boos CJ, Lip GY, Blann AD. Circulating Endothelial Cells in Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1538-47.
15. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. N Engl J Med 2003; 348: 593-600.
16. Mikirova NA, Casciari JJ, Hunninghake RE, Beezley MM. Effect of Weight Reduction on Cardiovascular Risk Factors and CD34-positive Cells in Circulation. Int J Med Sci 2011; 8(6):445-452.
17. Tekeli Ö.S, Emerk K. Endotel Progenitör Hücreler. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;20(1):59-65.
18. Livingstone B. Epidemiology of Childhood Obesity in Europe. Eur J Pediatr 2000;159:13-34.
19. Kaya A, Gedik VT, Bayram F, Bahçeci M. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ekim 2011:50-80.

20. Black D, James WPI, Beser GM. Obesity J R Coll Physicians London.;17:5-65. 1983
21. Seidell JC, Dewenberg P, Hautuast JGAJ. Obesity and Fat Distribution in Relation to Health. Current Insights and Recommendations. World Rev Nutr Diet 1987;50:57-91.
22. Worl Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Conventio, Geneva, 1999. WHO Technical Report Series 894, Geneva 2000.
23. Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 2012, Suppl. 3.
24. Tagliaferi M,Bersellİ EM,Calo G,et al. Subclinical Hipothyroidizm in Obese Patients:Relation to Resting Energy Expenditure, Serum Leptin, Body Composition and Lipid Profile. Obesity Research 2001;9:196-201.
25. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003:60-72.
26. Eckel RH. Obesity and Heart Disease:A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1997;96:3248-3250.
27. Türkiye’de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:279-89.
28. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman A. Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25(9):1551-6.
29. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am;73:161-184. 1989.
30. Brörntorp P. International Texbook of Obesity Türkçe, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2002

31. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R. Body-mass Index and Cause-specific Mortality in 900 000 Adults: Collaborative Analyses of 57 Prospective Studies. *Lancet* 2009;373:1083.
32. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
33. Martin S.S, Qasim A, Reilly M.P. Leptin Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-1210.
34. Enriori P.J, Evans A.E, Sinnayah P, Crowley M.A. Leptin Resistance and Obesity. *Obesity* 2006;14:254-258.
35. Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F. Relationships Between Leptin and C-reactive Protein with Cardiovascular Disease in the Adult General Population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:418-425.
36. Messerli FH, Nunez BH, Ventura HO, Synder DW. Overweight and Sudden Death: Increased Ventricular Ectopy in Cardiopathy of Obesity. *Arch Intern Med* 1987;147:1725-1728.
37. Ku CS, Lin SL, Wang DJ. Left Ventricular Filling in Young Normotensive Obese Adults. *Am J Cardiol* 1994;73:613-615.
38. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal G. Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara 2009.
39. Şahin Ş, Erdem F, Sarıkaya S. Abdominal Obezite ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi. *İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;6(2):8-11.
40. Lemieux S, Despres JP. Metabolic Complication of Visceral Obesity: Contribution to the Etiology of type 2 Diabetes and Implication for Prevention and Treatment. *Diabetes Metab* 1994;20:375-393.
41. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report: National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2:51-209.

42. Kültürsay H, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler Risk. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2003;3:129-135.
43. Schotte DE, Stunkard AJ. The Effects of Weight Reduction on Blood Pressure in 301 Obese Patients. Arch Intern Med. 1990; 150: 1701–1704.
44. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association Call to Action: Obesity as a Major Risk Factor. Circulation 1998; 97: 2099.
45. Grundy SM, Bryan HC. Definition of Metabolic Syndrome. Circulation 2004;433-438.
46. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So What’s Wrong with Being Fat? Eur Heart J 2001; 22:10-1.
47. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the Heart. Am J Med Sci.1993;306:117-123.
48. Duflo J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden Death as a Result of Heart Disease in Morbid Obesity. Am Heart J. 1995;130:306-313.
49. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, Hashimi MW, Mukerji V. Relation of Duration of Morbid Obesity to Left Ventricular Mass, Systolic Function, and Diastolic Filling, and Effect of Weight Loss. Am J Cardiol. 1995; 76: 1194-1197.
50. Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F. Influence of Excess Fat on Cardiac Morphology and Function: Study in Uncomplicated Obesity. Obes Res. 2002; 10: 767-773.
51. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart Failure in the General Population of Men-Morbidity, Risk factors and Prognosis. J Intern Med. 2001;249:253–261.
52. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the Risk of Heart Failure. N Engl J Med. 2002;347:305-313

53. Seyfeli E, Akgül F, Yalçın F. Obezite ve Kardiyak Aritmiler. Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2008;6(1):14-19.
54. Shechter M, Hammerman H, Boyko V, et al. The Obesity Paradox in Hospitalized Acute Coronary Syndrome Patients in Israel: A National Survey. CVD Prev Control 2010; 5: 81–87.
55. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of Obesity on Short- and Long-term Mortality Post Coronary Revascularization: A Meta-analysis. Obesity 2008; 16:442–450.
56. Lavie C.J, Milani R.V, Ventura H.O. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. J Am Cardiol 2009;53(21):1925-1932.
57. Horwich T.B, Fonarow G.C, Hamilton M.A. The Relationship Between Obesity and Mortality in Patients with Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38:789-795.
58. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K. Body Mass Index and Mortality in Heart Failure: A Meta-analysis. Am Heart J. 2008;156:13-22.
59. Fonarow G.C, Srikanthan P, Costanzo M.R. An Obesity Paradox in Acute Heart Failure : Analysis of Body Mass Index and Inhospital Mortality for 108,927 Patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. Am Heart J. 2007;153:74-81.
60. Anker S, Negassa A, Coats A.J. Prognostic Importance of Weight Loss in Chronic Heart Failure and the Effect of Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: An Observational Study. Lancet 2003;361:1077-1083.
61. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K. Production of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors by Human Subcutaneous Adipose Tissue in Vivo. Am J Physiol 1999;277:971-975.
62. Coppack WS. Pro-inflammatory Cytokines and Adipose Tissue. Proceedings of the Nutrition 2001;60:349-56

63. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC. Interleukin-6 Reduces Lipoproteinlipase Activity in Adipose Tissue of Mice in Vivo and in 3T3-L1 Adipocytes: A Possible Role for Interleukin-6 in Cancer Cachexia. *Cancer Res* 1992;52: 4113-4116.
64. Yıldırım A. Yeni Bir Risk Faktörü Olarak Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2005; 33:360-371.
65. Black S, Kushner I, Samols D. C-Reaktif Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-48490.
66. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a Link Between Adipose Tissue Interleukin-6 Content and Serum C-reactive Protein Concentrations in Obese Subjects. *Circulation* 1999;2221-2222.
67. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S. Recombinant Interleukin 6 Regulates the Transcriptional Activation of a Set of Human Acute Phase Genes. *J Biol Chem* 1988;263:12554-12558.
68. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB. Interpretation of Serum C-reactive Protein Levels for Cardiovascular Disease Risk is Complicated by Race, Pulmoner Disease, Body Mass Index, Gender, and Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(8):966-71.
69. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid Dışı Risk Faktörlerinin Aterosklerozda Önemi: C-Reaktif Protein Odaklı Bir Değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009; 37: 7- 13.
70. Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 439-493.
71. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct Proinflammatory Effect of C-reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
72. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive Protein-Mediated Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages: Implications for Atherosclerosis. *Circulation* 2001;103: 1194-7.

73. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A Self-fulfilling Prophecy: C-reactive Protein Attenuates Nitric Oxide Production and Inhibits Angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
74. Paul E Szmitko, Chao-Hung Wang, Richard D. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2003;108:1917.
75. Anand SS, Razak F, Yi Q. C-reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multi Ethnic Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 1509- 1515.
76. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon R. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
77. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The Prognostic Value of C-reactive Protein and Serum Amyloid a Protein in Severe Unstable Angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
78. Koylan N. Lipoprotein(a) ve Ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27(7):483-90.
79. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Yazıcı M. Yüksek Riskli Bir Örneklemede Lipoprotein-a: Dağılımı ve Bağlantıları Zemininde Türk Erkeklerinde İnsülinemi ile Ters İlişki Gözlemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:82-90.
80. McLean J, Tomlinson J, Kuang WJ. DNA Sequence of Human Apolipoprotein(a) is Homologous to Plasminogen. *Nature* 1987;330:132-7.
81. Scanu AM. Lipoprotein(a): A Genetically Determined Cardiovascular Pathogen in Search of Function. *J Lab Clin Med* 1990;116:142-146.
82. Hodenberg E, Kreuzer J, Hautmann M, Nordt T. Effects of Lipoprotein a on Success Rate of Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1349-53.

83. Rasenson RS. Beyond Low-density Lipoprotein Cholesterol: A Perspective on Low High-density Lipoprotein Disorders and Lp(a) Lipoprotein Excess. *Arch Intern Med* 1996; 156:1278-1284.
84. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lp(a) as a Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Am J. Cardiol* 1998; 82:574-664.
85. Heinrich J, Sandkamp M, Kokot R, Schulte H, Asman G. Relationship of Lipoprotein (a) to Variables of Coagulation and Fibrinolysis in a Healthy Population. *Clin Chem* 1991; 37:1950-4
86. White A.L ,Lanford R.E. Biosynthesis and Metabolism of Lipoprotein (a).*Curr Opin Lipidol* 1995; 6:75-80.
87. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE. Lipoprotein a Binds and Inactivates Tissue Factor Pathway Inhibitor:a Novel Link Between Lipoproteins and Thrombosis. *Blood* 2001;98:2980-7.
88. Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C. Lipoprotein a Downregulates Lysosomal Acid Lipase and Induces Interleukin-6 in Human Blood Monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2003;1642:25-31.
89. Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH. Behalf of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group Modulation of Lp (a) Atherogenicity by High Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Middle Aged Men with Symptomatic Coronary Artery Disease and Normal to Moderately Elevated Serum Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1491.
90. Cremer P, Nagel D, Labrot B. Lipoprotein a as a Predictor of Myocardial Infarction in Comparison to Fibrinogen, LDL Cholesterol and Other Risk Factors:Results from the Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study(GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24:444-53.
91. Lascarzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein a, Fibrin Binding and Plasminogen Activation. *Atherosclerosis* 1990 10:241-5.

92. Maliterno DJ, Lange RA, Meidell RS. Relation of Lipoprotein (a) to Infarct Artery Patency in Survivors of Myocardial Infarction. *Circulation* 1993;88:3935-40.
93. Hearn JA, Donohue BC, Baalbaki H, Douglas JS. Usefulness of Serum Lipa(a) as a Predictor of Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol.*1992;69:736-739
94. Despres JP, Arsenault BJ, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol* 2008; 24 : 7-12.
95. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo SA, Ciccarelli L, Piccinni MN, Gravina A, Ramondetti F, Maffioli P, Cicero AF. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Levels in Obese Patients. 2008; 15(4): 219-24
96. Yılmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of Lipoprotein Andhomocysteine in Non-obese and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*2005; 20(5): 258-6.
97. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to Injury and Atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86: 675-84.
98. Wassmann S, Werner N, Czech T, Nickenig G. Improvement of Endothelial Function by Systemic Transfusion of Vascular Progenitor Cells. *Circ Res* 2006; 99: e74-83.
99. Peichev M, Naiyer A J, Pereira D, Zhu Z, Lane W J, Williams M. Expression of VEGFR-2 and AC133 by Circulating Human CD34(+) Cells Identifies a Population of Functional Endothelial Precursors. *Blood* 2000; 95(3): 952–958.
100. Tepper OM, Sealove BA, Murayama T, Asahara T. Newly Emerging Concepts in Blood Vessel Growth: Recent Discovery of Endothelial Progenitor Cells and Their Function in Tissue Regeneration. *The Journal of Medical Investigation* 2003; 51: 353–359.
101. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau- Ihling K. Essential Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase for Mobilization of Stem and Progenitor Cells. *Nature Medicine* 2003; 9: 1370–1376.

103. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Phippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, Progenitor Cell Exhaustion, and Atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108:457–463.
104. Edelberg JM. Young Adult Bone Marrow-derived Endothelial Precursor Cells Restore Aging-impaired Cardiac Angiogenic Function. *Circ Res* 2002; 90: 89–93.
105. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, v-Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *N Eng J Med* 2003; 348: 593–600.
106. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and Migratory Activity of Circulating Endothelial Progenitor Cells Inversely Correlate with Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Circ Res* 2001; 89:1–7.
106. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM. Human Endothelial Progenitor Cells from Type II Diabetes Exhibit Impaired Proliferation, Adhesion, and Incorporation into Vascular Structures. *Circulation* 2002; 106:2781– 6.
107. Rivard A, Berthou-Soulie L, Principe N. Age Dependent Defect in Vascular Endothelial Growth Factor Expression is Associated with Reduced Hypoxia-inducible Factor 1 Activity. *J Biol Chem* 2000;275: 29643–7.
108. Muller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T. Decreased Number of Circulating Progenitor Cells in Obesity: Beneficial Effects of Weight Reduction. *Eur Heart J* 2008;29:1560–8.
109. Buğan B, Çelik T. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *J Clin Anal Med* 2014;5(2): 159-63
110. Reaven G.M, Chem YDI. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607
111. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular Signaling Pathways in the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:105-11.

112. Kern PA, Subramanian R, Chungling LI, Linda W. Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 Expression in Human Obesity and Insulin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-751.
113. Reaven GM, Chem YDI. Role of Insulin in Regulation of Lipoprotein Metabolism in Diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:639-52
114. Frohlich ED. Potential Mechanisms Explaining the Risk of Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987;59(2):91-7.
115. Gensini GF, Comeglio OM, Colella A. Classical Risk Factors and Emerging Elements in the Risk Profile for Coronary Artery Disease. *Eur Heart Journal* 1998;19:53-61.
116. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obesity and Inflammation. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(5):636-41.
117. Brasil AR, Norton RC, Rosetti MB, Leao E. C-reactive Protein as an Indicator of Low Intensity Inflammation in Children and Adolescents with and without Obesity. *J Pediatr* 2007;83(5):477-80.
118. Stradling JR. and Crosby JH. Predictors and Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea and Snoring in 1001 Middle Aged Men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
119. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-aged Men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
120. Yudkin SJ, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High Levels of Circulating Proinflammatory Cytokines and Leptin in Urban, But Not Rural Indians. A Potential Explanation for Increased Risk of Diabetes and Coronary Heart Disease. *Diabetes Care* 1999;22:363-364.

121. Ridker P. High-sensitivity C-Reactive Protein. Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818.
122. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight Loss Reduces C-reactive Protein Levels in Obese Postmenopausal Women. *Circulation* 2002;105:564-9.
123. Güleç S. JUPITER çalışması: Primer Korumada Yeni Bir Yaklaşım. *Türk Kardiyol Dern Arşl* 2009;37 (4):18-26.
124. Kostner G.M, Cazzolato A.G, Marth E, Bittolo-bon G. Lipo(a) and the Risk for Myocardial Infarction. *Atherosclerosis* 1991;38: 51-61.
125. Gonbert S, Malinsky S, Atorvastatin Lowers lp (a) But not Apolipoprotein (a) Fragment Levels in Hypercholesterolemic Subjects at High Cardiovascular Risk. *Atherosclerosis* 164:305-311.
126. Wissen S, Smilde T.J. Long Term Statin Treatment Reduces Lipoprotein (a) Concentrations in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Hearth* 2003;89:893-96.
127. Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE, Collier G, Nestel PJ. Arterial Compliance, Blood Pressure, Plasma Leptin, and Plasma Lipids in Women are Improved with Weight Reduction Equally with a Meat-based Diet and a Plant-based Diet. *Metabolism* 1998; 47: 1308–1314.
128. Muls E, Kempen K, Vansant G, Cobbaert C, Saris W. The Effects of Weight Loss and Apolipoprotein E Polymorphism on Serum Lipids, Apolipoproteins A-I and B, and lipoprotein(a). *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 711–716.
129. Maso F, Lac G, Robert A, Jouanel P. Lipids and Theirs Carriers in Sportsmen: the Lipoprotein Particles. *Eur J Appl Physiol* 2002; 88: 128–133.
130. Fadini G P, Kreutzenberg S, Coracina A, Baesso I. Circulating CD341 Cells, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *European Heart Journal* 2006; 27: 2247–2255.

131. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Dengel DR, Stauffer BL, DeSouza CA. Impaired Endothelium-dependent Vasodilation in Normotensive and Normoglycemic Obese Adult Humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47:310-313.
132. Heida N.M, Müller J.P, Cheng I.F, Leifheit-Nestler M, Faustin V. Effects of Obesity and Weight Loss on the Functional Properties of Early Outgrowth Endothelial Progenitor Cells. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55:357-367.
133. Wienbergen H, Gitt AK, Juenger C. Impact of the Body Mass Index on Occurrence and Outcome of Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 83–88.
134. Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I. A Maximal Exercise Bout Increases the Number of Circulating CD34+/KDR+ Endothelial Progenitor Cells in Healthy Subjects. Relation with Lipid Profile. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1006-13.