

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
Tez Yöneticisi
Prof.Dr. Taner DAMCI
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilimdalı

**OBEZ ve OBEZ OLMAYAN KADINLARDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE İNSÜLİN
BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 VE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİN 3 (IGFBP3)
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Erdem YILMAZ

İSTANBUL 2009

TEŞEKKÜR

Tez konumun saptanması, planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanmasında gösterdiği özen, bilgi ve destekleri için sayın hocam Prof. Dr. Taner Damcı'ya,

Eğitimim süresince üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Eőime ve Aileme

Bütün içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	39
KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR

IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
WHO	: Dünya sağlık örgütü
BMI	: Vücut kitle indeksi
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NFATC1	: Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1
GH	: Büyüme Hormonu
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
KAH	: Koroner arter hastalığı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
DM	: Diabetes mellitus
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
AHA	: Amerikan kalp birliği
ADA	: Amerikan diabet birliği
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
HbA1c	: Glikolize Hemoglobulin
CRP	: C reaktif protein
ASA	: Asetil salisilik asit
İKH	: İskemik kalp hastalığı
DNA	: Deoksiribonukleikasit
RNA	: Ribonukleikasit
RAS	: rat sarkoma virüs onkogeni
KRAS	: Kirsten rat sarkoma virüs onkogeni
HRAS	: Harvey rat sarcoma viral oncogene
Kda	: Kilo dalton
NFATC1	: Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 1
NO	: Nitrik oksit
VDKH	: Vasküler düz kas hücresi
AMİ	: Akut miyokart enfarktüsü
mRNA	: Messenger RNA
HOMA-R	: Homeostasis model assesment ratio

TABLULAR

- Tablo 1: BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflaması.
- Tablo 2: Obesitenin etyolojisi
- Tablo 3: Obesiteye neden olan ilaçlar
- Tablo 4a: İlacı bağlı obesitede mekanizmalar
- Tablo 4b: lipid dzyleri sınıflaması (NCEP ATP III)
- Tablo 5: IGF-1'in kardiyovasküler hastalık gelişmesini önleyici etkileri
- Tablo 6: Sigara içen ve içmeyen olgu gruplarına ilişkin IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 7: Ailede KVH olan ve olmayan gruplarda IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 8: Tansiyonu yüksek ve düşük olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 9: BMI yüksek ve normal olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 10: Serup LDL seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 11: Serup HDL seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 12: Serup glikoz seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 13: Bel evresi normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 14: Mikroalbminrisi yüksek ve normal olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri
- Tablo 15: Hipertansiyon ve bel çevresi ile BMI karşılaştırılması
- Tablo 16: IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri ile çeşitli değişkenlerin korelasyonları.
- Tablo 17: Parsiyel Korelasyon Tablosu

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Primer koruma ve sekonder koruma için kardiyovasküler risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi gereklidir. Büyüme hormonunun etkisini gösterebilmesine aracılık eden Insulin-like growth faktor-1 (IGF-1) diabetes mellitus, osteoporoz renal hastalıklar, meme ve prostat kanserinin patofizyolojisinde rol almasının yanısıra, vasküler reaktivitenin düzenlenmesi, antiaterojenik olması, angiogenez ve miyokardiyal remodelling' de rol oynaması başta olmak üzere pek çok etkisi tanımlanmıştır. Biz bu çalışmada, IGF-1 ve IGF-1' in %95' inin plazmada taşınmasından sorumlu Insulin-like growth faktor binding protein 3 (IGFBP3)düzeyleriyle bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmayı iç hastalıkları anabilimdalı polikliniklerine başvuran kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan metabolik sendrom tanılı hastalar, kontrol grubu olarak ise polikliniklere başvuran fakat kardiyovasküler risk faktörlerini taşımayan 20-45 yaşında bayanlar alındı.

Hastaların bel çevreleri, tansiyon arteriyel, nabızları ölçüldü. Özgeçmiş ve soygeçmişleri irdelendi. Rutin olarak hastalarda Açlık kan şekeri, lipid profili, insülin, mikroalbuminüri, IGF-1, GH, IGFBP-3, hemogram, CRP, TSH, insülin ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde student's t testi, Mann Witney U, ki-kare testi ve Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda IGFBP-3 seviyesi BMI yüksek olgularda ($2,36 \pm 1,19$) BMI normal olgulara ($3,82 \pm 0,85$) göre anlamlı oranda düşük bulundu. ($P < 0,001$)Beklendiği gibi HOMA-R ve insülin seviyeleri ile IGFBP-3 arasında ilişki anlamlı($P = 0.005$). IGF-1, IGFBP-3, GH ile sigara içimi ($p_1 = 0.447$; $p_2 = 0.832$; $p_3 = 0.178$), LDL($p_1 = 0.630$; $p_2 = 0.872$; $p_3 = 0.739$), HDL($p_1 = 0.243$; $p_2 = 0.743$; $p_3 = 0.724$) ve yüksek serum glukoz düzeyi($p_1 = 0.574$; $p_2 = 0.118$; $p_3 = 0.095$), ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Hipertansiyon ile IGF-1 ve GH arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1 = 0.269$; $p_2 = 0.437$); IGFBP-3 ile anlamlı bir ilişki saptadık. ($p_3 = 0.04$). BMI ile IGF-1 arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1 = 0.214$); GH ve IGFBP-3 ile arasında anlamlı bir ilişki

vardı. ($p_2 \leq 0.001$, $p_3 = 0.017$). Çalışmamızda bel çevresi ile IGF-1 ve GH arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1 = 0.141$; $p_2 = 0.168$) ; IGFBP-3 ile arasında anlamlı ilişki vardı. ($p_3 < 0.001$)

Farklı çalışma grupları ile yapılan yayınlarda sonuçların çelişkili olması daha fazla hasta grubunda ve farklı populasyonlarda çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Obesite, Kardiyovasküler risk faktörleri, IGF-1, IGFBP3

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the most common reason of the morbidity and mortality at the present time. Identifying and treating the risk factors of cardiovascular diseases is needed to prevent coronary heart disease in asymptomatic group (primary protection) and recurrence in the patients who also have a diagnosis (secondary protection). Insuline-like growth factor (IGF-1) is a growth factor that mediated to Growth Hormone to represent it's effect. It is synthesized by the liver and carried by the specific carrier proteins like proinsüline. One of these proteins is Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) and it is responsible for carrying 95% of IGF-1. IGF-1 takes a part of the pathophysiology in diabetes mellitus, osteoporosis, renal diseases, breast and prostate cancer, and also it is clearly known to have impressions on regulating vascular reactivity, angiogenesis, remodelling of myocardium. We aimed to represent if there is an association between the risc factors of the cardiovascular diseases and IGF-1 and IGFBP-3 levels with this study.

The female patients with the diagnosis of metabolic syndrome who admitted to Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Endocrinology, Metabolism, Diabetes on July 2009-October were included to study. The control group was composed by the female patients without risc factors of the cardiovascular disease who admitted to the same departments. The patients were the age of 20-45.

Waist circumference, blood pressure and pulse were assayed in the patients. The biochemical parameters as fasting glucose, lipid profile, insuline, microalbuminuria, IGF-1, GH, IGFBP-3, CRP, TSH and hemogram was also evaluated.

SPSS 13 statistical programme was used to comment the datas. The datas were expressed as meaning \pm standart deviation. Student's t test, Mann Witney U, chi-square test, Pearson correleation tests were used. The value of $P < 0,05$ was sustained as statistically significant.

In this study the association between the IGFBP-3 and BMI was statistically significant.

There was a significant relation between the IGFBP-3 and HOMA-R and insülin ($p=0.005$) while there was no significant relation between the smoking and IGF-1, IGFBP-3, GH ($p_1=0.447$; $p_2= 0.832$; $p_3= 0.178$). Also the relation between family

history of cardiovascular disease and IGF-1, IGFBP-3, GH levels were not significant. However the relation between the hypertension and IGF-1, GH was not significant ($p_1=0.269$; $p_2=0.437$); it was significant with the IGFBP-3 levels. ($p_3=0.04$). BMI and IGF-1 were not statistically associated ($p_1=0.214$); but BMI was significantly associated with GH and IGFBP-3 levels ($p_2<0.001$, $p_3=0.017$). There was not a significant association between LDL($p_1=0.630$; $p_2=0.872$; $p_3=0.739$), HDL($p_1=0.243$; $p_2=0.743$; $p_3=0.724$) and high glucose levels($p_1=0.574$; $p_2=0.118$; $p_3=0.095$) with IGF-1, IGFBP-3 and GH.

Since the results of the studies from various populations are confounding; new studies with a large number of patients from different populations must be conducted.

Key words: Obesity, cardiovascular risk factors, IGF-1, IGFBP

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Bu hastalıklar içinde, tanı yöntemleri ve tedavi stratejilerindeki tüm gelişmelere rağmen, koroner kalp hastalığı ilk sıradaki yerini korumaktadır. Asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalığının önlenmesi (primer koruma) ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için kardiyovasküler risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi gereklidir.

Insulin-like growth faktor-1(IGF-1), büyüme hormonunun etkisini gösterebilmesine aracılık eden bir büyüme faktörüdür. Büyüme hormonunun etkisi ile başlıca karaciğerde sentez edilir, yapı olarak proinsüline benzer ve kanda kendisine özgü taşıyıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. Bu proteinlerden biri olan Insulin-like growth faktor binding protein-3(IGFBP3) plazmadaki IGF-1' in %95'inin taşınmasından sorumludur. IGF-1'in diabetes mellitus, osteoporoz renal hastalıklar, meme ve prostat kanserinin patofizyolojisinde rol almasının yanısıra, vasküler reaktivitenin düzenlenmesi, antiaterojenik olması, angiogenez ve miyokardiyal remodelling' de rol oynaması başta olmak üzere pek çok etkisi tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, düşük IGF-1 ve yüksek IGFBP3 seviyelerinin artmış kalp hastalığı riski ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Ancak IGF-1 ve IGFBP3 ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında nasıl bir ilişki bulunduğu dair literatür de az sayıda bilgi bulunmaktadır. Biz de şimdiye kadar bu konuda yapılan az sayıdaki araştırmalardan yola çıkarak, bu çalışmada, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleriyle bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

OBEZİTE

Aşırı kilo ve obezite terimleri bilimsel literatürde ve günlük yazışmalarda genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da, bu iki kavram farklıdır. Aşırı kilo, boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu olanları belirtir, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde %25, genç kadınlarda %35 üzerinde olması şişmanlık olarak kabul edilmektedir(21). Aşırı kilolu bireylerde vücut yağı depoları fazla olabilir, ama kas kitlesi fazla olan çok aktif insanlar vücut yağlarının düşük olmasına rağmen boylarına göre standarttan biraz daha ağır olabilirler. Boy standartlarına göre çok daha ağır olan bireylerin fazla miktarda vücut yağı depoladıkları kabul edilir. İki temel yağ toplama biçimi vardır: yağ toplanması batın bölgesinde ise santral abdominal (anroid tip, elma tip) şişmanlık, buna karşılık gluteus ve femur bölgesinde ise glutofemoral (jinoid tip, armut tipi veya periferik) şişmanlık adı verilmektedir(7).

WHO (Dünya Sağlık Örgütü),çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir: BMI 25-29kg/m² arası fazla kilolu,30.0-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır. (Tablo-1)

Tablo-1: BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırılması

BMI(kg/m ²)	WHO Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı,normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman(Obez)
≥40	Morbid obez	Aşırı obez

BMI(kg/m²) WHO Sınıflandırması Genel tanım

<18.5 Düşük kilo Zayıf

18.5-24.9 Normal Sağlıklı,normal

25.0-29.9 Pre-obez Fazla kilolu

30.0-39.9 Obez Şişman(Obez)

.40 Morbid obez Aşırı obez

Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık riskleri 25 kg/m²'nin altında bir düzeyden itibaren artan BMI ile birlikte progresif olarak artıyor gözükmektedir ve en azından endüstrileşmiş ülkelerde 20-22 kg/m²'ye yakın bir ölçüm değerinin kriter olarak yararlı olacağı kanıtlanmıştır(8).

OBEZİTENİN TIPLERİ VE RİSK

Obeziteye eşlik eden komplikasyon riskinin belirlenmesinde vücuttaki toplam yağ miktarından çok yağın vücuttaki dağılımı önemlidir. Yağın gövdede yani karın bölgesinde ve iç organlarda toplanmasının ateroskleroz ve tip II diabetes mellitus için yüksek risk oluşturduğu bilinmektedir ve insülin direncinin abdominal yağ dokusu ile kuvvetli korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Abdominal obezite; bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve hiperandrojenizmin sık rastlandığı bir klinik tablo olarak 1947'de D. Vague tarafından tanımlanmıştır. 1963 yılında Randle, serbest yağ asitlerinin kanda yükseldiklerinde kas dokusu içinde glikoz kullanımını engellediklerini ve insülin sekresyonunun artmasına neden olduklarını göstermiştir(2). Reaven, 1988'de Banting Lecture derlemesinde sendrom X'i tanımlamıştır(3). Artık sendrom X yerine metabolik sendrom terimi kullanılıyor ve metabolik sendromlu olguların tümünde olmasa bile çoğunda obezite görülüyor.

OBEZİTENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite herhangi bir yaşta başlayabilir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma ihtimali arasında sıkı bir ilişki bulunamamıştır(9). Yaşa göre BMI infantlık döneminden yetişkin çağa kadar bir J-şekli oluştur. Bu eğrinin tepe noktası genellikle 5-7 yaş aralığına denk gelir. Bu tepe noktası daha erken yaşta olduğu zaman (erken rebound obezite) yetişkin dönemde obezite şansı rebound adipozitenin görece olarak daha geç oluşmasına göre daha yüksektir(10-11). Yapılan diğer çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları saptanmıştır. Bu tip obezite genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma ile karakterizedir. Erişkin çağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir(12). Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilkyıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinsten fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır(13). 60 yaşına kadar kilo artışına rastlanması mutad bir olay iken, bu yaştan sonra kilo artışının olması mutad bir olay olarak kabul edilmemektedir(12).

20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde kilo fazlalığı insidansının %24.2 olduğu bulunmuştur(14). Kilo fazlalığının prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile artmaktadır. Yaş ve BMI arttıkça Bel/Kalça (B/K)oranı da artar(14). Erkeklerde kilo fazlalığı 45-54 yaşları arasında zirve yaparak %31.0 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında zirve yaparak %38.5 değerine ulaşır(15). Obezitenin başlama yaşı hasta için risk faktörü teşkil eder. Bu konuda 40 yaş sınırı kritik olarak kabul edilir(12). 25 yaşının üzerinde olan insanlarda BMI değerinin artması ile sağlığını tehdit eden hastalıkların görülme riski de artmaktadır(16). Obezite prevalansı son üç dekatta çocuklar erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANES III'e (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu) göre, A.B.D'lerinde erişkinlerin %32'si aşırı kilolu ve ek olarak %22.5'u obezdir(7). Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyollar arasında prevalans çok daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikan ve İspanyol kökenli erişkin kadınların yaklaşık %67'si aşırı kilolu ve obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda bu oran %46'dır(17). Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında 1997/1998 kohortunun bütününde .30 kg/m² olanların prevalansı erişkin erkeklerde %18.7, erişkin kadınlarda %38.8 idi. Bu oranlar 1990'dan bu yana geçen 8 yılda %15'lik nüfus artışına göre ayarlandığında , obez kişi sayısı erkeklerde 1.5 milyon, kadınlarda 4 milyon kadar olmalıydı. Oysa 1997/1998 taramasına göre yaklaşık 2.5 milyon erkek ve 5.3 milyon kadında obezite olduğu tahmin edilebilir. Bu da obez sayısında 1990'lı yıllar boyunca kadınlarda %30, erkeklerde %65 oranında artışı ifade etmektedir(18).

Obezite prevalansı hem zengin batı ülkeleri hem de yoksul ülkelerde, dünyanın bütün bölgelerinde tehlikeli boyutta artmaktadır. Obezitenin önlenmesi halk sağlığında yüksek öncelikler arasında olmalıdır. Özellikle çocuklar ve adölesanları içeren bütün yaş gruplarında sağlıklı yaşam tarzlarını teşvik etmeye yönelik olmalıdır. Bu amaçla kişisel düzeyde hedeflenen çabalarla ulaşılamaz. Toplum, hükümet, medya ve gıda endüstrisinin kilo artışını daha aza indirecek şekilde çevreyi değiştirmek için işbirliği içinde olması gereklidir(19).

OBEZİTENİN ETYOLOJİSİ:

Obezite etyolojisinde ana başlıkları genetik sebepler, enerji alımını arttıran sebepler ve enerji kullanımını azaltan sebepler olarak sayabiliriz(6). Obez şahısla birkaç yolla sınıflandırılabilir : (12,20)

- 1) Vücuttaki yağ dokusunun anatomik karakteristiği ve dağılımı
- 2) Obezitenin başlangıç yaşı

3)Etyolojik faktörler

Obezitenin etyolojisini genel olarak Tablo-2'deki gibi özetleyebiliriz :

Tablo-2: Obezitenin Etyolojisi

Nöroendokrin obeziterler: Hipotalamik sendrom Cushing sendromu Hipotiroidi Polikistik over sendromu Psödohipoparatiroidi Hipogonadizm GH eksikliği İnsulinoma ve hiperinsulinizm Leptin yetersizliği veya reseptör defekti	Nutrisyonel dengesizlik ve obezite: Yüksek yağlı, özellikle sature yağlı diyet Kafeterya diyetleri
İatrojenik obeziterler: İlaçlar (psikotropik, kortikosteroid) Hipotalamik cerrahi	Fiziksel inaktivite: Postoperatif dönem Yaşlılık İş ile ilgili olan
	Genetik (Dismorfik) obeziterler: Otosomal resesif X'e bağlı kromozomal

Obezite etyolojisinde tek gen defektli etyolojiler oldukça nadirdir ancak oluşabilir. Genetik faktörlerle ilişkili obeziterlerin çoğu çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucudur. (22,24)

Bir klinisyen masif obezitesi olan veya çok hızlı kilo alan bir kişi ile karşılaştığında özellikle de çocuk hastalarda genetik defektler düşünülmelidir(7). Prader-Willi, Bardet-Biedl, Carpenter sendromları ve lipodistrofi gibi dismorfik şişmanlık tiplerinde genetik mekanizmalar primer rol oynamaktadır(24). Bunlar arasında en sık rastlanılanı Prader-Willi sendromudur. Böyle hastalıklar nadirdir ve tutulan kişilerde şişmanlık ciddi derecede olabilir. Bu tip genetik defektlerin mutad şişmanlıkta rol oynamadığı düşünülmektedir(12, 23).

Obezitenin endokrin nedenleri arasında azalmış GH salgılanması vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir, ancak bu hastalarda IGF-1 düzeyleri normaldir. Bu hastalar da GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağ miktarı önemli oranda azalır. Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık Cushing Sendromudur. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristik olup, yağ birikimine daha ziyade göğüste, supraklaviküler çukurda ve boynun arka kısmında rastlanır. Kollar ve bacaklar ise incedir. Cushing Sendromuna bağlı olmayan sıradan obezite bazen Cushing sendromu ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda plazma ve idrar kortizol, plazma ACTH düzeyleri ve deksametazon supresyon testleri normaldir. Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin

artmasına neden olmaktadır. Yaygın inanışın aksine endokrin bozukluklar mutad şişmanlık etyopatogenezinde çok önemli rol oynamazlar(12,23). Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır.

Galofre ve ark. Obez hastalarda yaptıkları çalışmada insülin BMI ve hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır(176).

Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme imkanı, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirme vücudun kullanamadığı bu enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır(12,25,26). Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu tespit edilmiştir(12) Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır.

Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, sukroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle sature(doymuş) yağ tüketimi ile BMI artışı arasında pozitif korelasyon vardır(12).

Hipotalamik obezite insanlarda nadir olarak görülmektedir. Hipotalamusun ventro-medial alanının travması hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamus fonksiyonlarındaki bir değişikliğe hiperinsulineminde eşlik etmesi bu hastalarda obezite gelişmesine katkıda bulunabilir. İnsanlarda hipotalamik obeziteye genel olarak ventro-medial alanın travmalarında, malignitelerinde ve inflamatuvar hastalıklarında rastlanmaktadır(12).

Kilo artışı yaygın kullanılan bir çok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisidir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkilikomorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve psikotik bileşikler tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin vücut ağırlığına neden olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Tablo-3'de özetlenmiştir(8).

Tablo-3: Obeziteye neden olan ilaçlar

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren ve antihistaminikler	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, bütün insulin preparatları, Glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozlar:
Beta blokerler	Non spesifik (örnek:Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Tablo 4a: İlaç nedenli obesitede yer alan teorik mekanizmalar

*serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma
*Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki değişiklikler
*Sempatik sinir aktivitesinin azalması
*Enerji sarfiyatının azalması
*Sedasyon
*Ağız kuruması ve kalorili içeceklerin alımın artmasına neden olan antikolinerjik yan etkiler
*Hipotalamik leptin ve nöropeptit Y aktivitesinde azalma

Obezite etyolojisi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda obez Zucker farelerinde fosfofruktokinaz enziminin katekolaminler tarafından aktive edilmesinde bozukluk olduğu saptanmıştır(27). Ayrıca yine bu denemeler neticesinde karaciğerdeki Na-K ATPaz aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir.Obez insanların yağ dokularında gliserol-3-fosfatdehidrogenaz enzim miktarının azaldığı tespit edilmiştir(27).

2. KARDİYOVASKULER HASTALIK ve RİSK FAKTÖRLERİ KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer alan bir hastalıktır. Gelişmiş Batı ülkelerinde bütün

ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların dörtte üçü de aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Amerika'da her yıl 600.000 kişi iskemik kalp hastalığından dolayı ölmekte ve bunların yarısında olay ani gelişmektedir. Genel olarak görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır (4:1). Kırk yaşından önce koroner arter hastalığı görülme oranı 8:1; 40-60 yaş arası 4:1 ve 70yaş sonrasında 1:1'dir. Erkeklerde en çok 50-60, kadınlarda ise 60-70 yaş grubunda rastlanılmaktadır. Ülkemizde de durum artık farklı değildir. Yani Türkiye'de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır(4). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup yüksek bir maliyet getirmektedir. Bu yöntemlerin uygulanması bir bakıma konunun kolay yönünü oluşturmaktadır. Oysa yapılan çalışmalar göstermektedir ki, koroner ateroskleroz önemli ölçüde önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalıktır.

Epidemiyoloji:

Son yıllarda batı Avrupa ve ABD'de koroner kalp hastalığı mortalitesinde düşme olmasına rağmen bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda 1.sıradaki ölüm nedeni olarak yer almaktadır. Ancak doğu ve batı Avrupa ülkeleri arasında çarpıcı bir farklılık da gözlenmektedir. Doğu Avrupa ülkelerinde batının 5 katına kadar varabilen bir sıklıkla karşılaşmakta olup yine batıda mortalite düşmesine karşılık doğuda yükselme eğilimindedir. Benzer biçimde aynı ülke içinde düşük sosyo-ekonomik düzeydeki gruplarda morbidite ve mortalite daha yüksek olmaktadır. Bunda rol oynayan başlıca etkenler düşük sosyo-ekonomik gruplarda kötü beslenme alışkanlıklarının, sigara kullanımının, şişmanlığın daha fazla oluşu yanı sıra iş koşullarının daha ağır, sosyal desteğin daha az oluşu gibi psikososyal etkenlerin varlığıdır.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir(4). Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi binde 5.1, kadınlarda ise 3.3'tür. Bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında en yüksek sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki, ülkemizde tüm ölümlerin %45'i kalp

damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4milyon kişiye varacağı öngörülmektedir(5).

Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu da arttırmaktadır. Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, DM ve şişmanlık, trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır. Korunma çalışmalarında da bu risk faktörlerine öncelik verilmesi gerekmektedir.

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (6):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon(Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolseterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

LİPİD RİSK FAKTÖRLERİ

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 4b: lipid düzeyleri sınıflaması (NCEP ATP III)

	Total Kolesterol (mg/dl)	LDL Kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL) :

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir(28). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı(NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir(29).

Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmadaki yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur(30). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur. LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir(28).

Farklı populasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ilişkilidir(29,31). Total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır(31). Düşük total (ve LDL) kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür(32). Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlarla karşılaştırıldığında genelde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine de total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadını erişkin hayata iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerleri zaman içinde korunamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. 20-29 yaş arası ortalama total kolesterol değeri Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama 180 mg/dl civarında seyrederken, Ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. İki dekad içinde total kolesterol değerini 39 mg/dl yükselten başka bir ülke bulunmamaktadır. Yaşla görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır. Özellikle ülkemizde yaşla birlikte daha sedanter bir yaşam tarzına eğilim, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmede etken olmuş olabilir(4)

Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir(33). Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır(34,35).

LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltır(36). Diyete ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusunda artan bir ilgi mevcuttur. Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini %10-15 oranında azaltır(37). Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında azaltır(38). Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir(39).

Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir(29). Sekonder korumada optimal LDL kolesterol seviyelerinin tanımlanabilmesi için yeni klinik çalışmalar başlatılmıştır; bununla birlikte, pek çok çalışmadan kaynaklanan kanıtlara göre NCEP hedef

olarak ≤ 100 mg/dl kolesterol seviyelerini belirlemiştir(40). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association) LDL kolesterol seviyeleri >130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir(41). LDL kolesterol seviyeleri 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda kolesterol düşürücü ilaçların başlanıp başlanmaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu hastalara maksimum ilaç dışı tedavi başlanmalıdır(28).

Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir(29).

Metabolik sendromun tedavisinde iki genel yaklaşım vardır: Birinci strateji altta yatan sebepleri modifiye eder: fazla kiloluluk/obezite, fiziksel inaktivite ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini indirek olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise, direk olarak metabolik risk faktörlerini tedavi eder: aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombik durum, altta yatan insülin rezistansı. Klinik pratikte, kısa vadede en çok başarı eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik modifikasyonundan gelir. Bununla birlikte, sendromun üstesinden gelmede en büyük başarı, altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasında yatar(29).

HDL Kolesterol Düşüklüğü:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir(42,43). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür. (5) Ortalama 1mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır(44).

Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır(29).

Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır(45). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar(46,47,48). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri

arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder(49).

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır(50).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL kolesterol değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içimi, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü belirlenmiştir. HDL kolesterolde 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir(4).

TEKHARF çalışması, total kolesterol/HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir(4).

Sigara, obezite ve fiziksel inaktivite plazma HDL kolesterolünü azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirir(51). NCEP ATP III, düşük HDL kolesterol düzeyini 40 mg/dl'nin altındaki değerler olarak tanımlamaktadır. Koroner arter hastalığı olan ve HDL düzeyi düşük hastalar tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL kolesterol düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL kolesteroldür; NCEP ATPIII diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi klavuzu izlenerek hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL düzeyi yüksek trigliseridlerle ilişkili olduğunda (200-499 mg/dl), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol düzeyine ulaşmak olmalıdır. Ayrıca, trigliseridler 200 mg/dl'den düşük ise (yalın düşük HDL kolesterol), HDL düzeyini yükseltecek ilaçlar (fibratlar veya nikotinik asit) düşünülebilir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler genelde HDL düzeyini yükseltir(52).

Trigliseridler:

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunun tek değişkenli analizinde, plazma trigliseridleri, daha sonra gelişebilecek koroner arter hastalığı olaylarını öngörmeye işe yarar. Öte yandan diğer risk faktörlerinin etkileri yönünden gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldığında, plazma trigliseridlerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır(53).

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir(54). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur. Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(29, 55, 56).

Hipertansiyon:

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır(57).

Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır(58).

Çeşitli majör prospektif çalışmada hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile kan basıncının eşik risk seviyesi olmaksızın, güçlü, pozitif, devamlı ve kademeli bir ilişkisi saptanmıştır(59,60,61). Farklı ülkelerdeki popülasyonlar arasında koroner kalp hastalığı göreceli riski, kan basıncındaki artışlar ile aynıdır, ancak verilen bir kan basıncındaki mutlak risk oldukça değişkendir(62).

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birliktedir ve izole olarak popülasyonun %20'sinden daha azında gözlenir(63).

Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır(64).

SİGARA İÇİCİLİĞİ

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir(65). Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7 kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur(66). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir(28).

TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenle ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır(4). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır(67,68). Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur(69). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direkt etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar(69,70) Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte(71).

Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birlikte. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner(72). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır(73). Myokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır(66,74).

DIYABETES MELLİTUS

Diyabet, koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında koroner kalp hastalığı riskini sırası ile iki ile dört kat artırır(29,75). Myokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır(76). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür(77,78).

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır(79).

Diyabet premenopozal kadınların koroner kalp hastalığı korunmasını ortadan kaldırır(75). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan myokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır(80). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla koroner kalp hastalığı riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır(81).

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, 31bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur(4).

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid/ artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir(28).

Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur(79,28).

Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) klavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir(29,75). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin \leq %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (124).HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalmasınağladığı gösterilmiştir(82).

Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir(83). Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyonu olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak ACE İnhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur(84,85).

Güçlü kontraindikasyonlar olmadığı müddetce myokard infarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidirler, çünkü diyabetik myokard infarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır(86).

FİZİKSEL İNAKTİVİTE

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur(87). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta(88), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte(89), insüline duyarlılık artmakta(90), kan basıncı düşmekte(91, 92), endotele bağlı vazodilatasyon(93) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır(94).

TEKHARF çalışmasında fiziksel inaktivitenin, hem gelecekteki koroner ölümler için, hem de kesitsel taramada koroner kalp hastalığı tanısı için, multivariye analizde,

diğer önemli koroner risk öngördürücülerinden bağımsız anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yetişkinlerimizde gelecekteki koroner mortalitenin özellikle erkeklerde, prevalan koroner kalp hastalığının da özellikle kadınlarda bağımsız belirleyicileri arasına giren fiziksel etkinliğin, kronik inflamasyon sürecine, diyastolik hipertansiyon ile glukoz intoleransına karşı koyduğu, kadınlarımızda HDL kolesterolü yükseltmede ve erkeklerimizde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır. Fizik aktivitenin son 10 yıl içinde orta yaşlı Türk kadınlarında %8 oranında azalması kaygı verici bir gelişme olarak görülmelidir(4).

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir(29).Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir(95). Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır(91, 96).

YAŞ VE CİNSİYET

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir(28). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dakadda artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır(97). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür(98). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında myokard infarktüsü nadirdir(97). Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır(99). 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, myokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedincisekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır(97). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir(100). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış

risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

AİLESEL PREDİSPOZİSYON

35'in üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki 39saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder(101). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır(28, 98). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar(102, 103). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Bu ailesel aggregasyonlar bilinen fenotipik ekspresyonları ve kalıtsal paternleri olan monojenik faktörleri, daha az bilinen ekspresyon ve kalıtım paternleri olan polijenik faktörleri veya paylaşılan çevreyi temsil edebilir(29). Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede konkordant risk faktörü olmadığını saptamıştır(103). Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

C-REAKTİF PROTEİN ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. İnflamatuar yanıtın akut fazı, herhangi bir uyarıya karşı (enfeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlatılan fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir(104).

İnflamasyonla karakterize çok çeşitli hastalıkta yükselmiş serum düzeyleri, CRP'nin nonspesifik bir inflamatuvar belirteç olduğunu göstermektedir. Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır.

Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir(105). Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir Primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (Statin) olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir(106).

İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektoris olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar, ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır(107). Şiddetli kararsız anjina pektoris olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir(108). Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir(109).

Retterstol ve arkadaşları ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir(110).

C-reaktif protein kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(104, 111). Hem kararlı, hem de kararsız angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur(112). C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları cohort 41 çalışmada CRP seviyesi 3.6 mg/dl'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte(113, 114) ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmede LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir(114).

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneizde rol almaktadır(115). İkinci görüş dayanağını akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokarda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından(116) ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden(117) almaktadır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlıklı CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir(118, 119, 120). Kardiyovasküler olayları öngörmede inflamatuvar ve lipid markerların tümü karşılaştırıldığında, C-Reaktif proteinin tüm diğer biyomarkırlara (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür(118). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir.

İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMU

Reaven insülin direncinin ve buna karşı gelişen kompensatuvar hiperinsülineminin; koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturan hipertansiyon, diabet, hipertrigliseridemi, düşük HDL, yüksek LDL ve yüksek protrombik durumu oluşturan yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör VII seviyeleri ile bağlantılı olduğunu öne sürmüştür. Bu durum insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır. Sağlıklı kişilerde insülin duyarlılığı endotel nitrik oksid üretimi ile birliktedir, bu durum insülin direncinin nasıl İKH oluşturduğuna dair ipucudur. Ayrıca , prospektif bir çalışmada nondiyabetik erkeklerde vücut ağırlığı , kan basıncı ve dislipidemi gibi faktörler düzeltildikten sonra bile hiperinsülinemi bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bazı uzmanlar insülin direnci için primer mekanizmanın iskelet kası , karaciğer ve pankreatik beta hücrelerinde lipid yüklenmesi olduğunu öne sürmüşlerdir. Dokulardaki bu lipid yüklenmesi yağ dokusu fazlalığından ve fiziksel inaktiviteden kaynaklanır.İskelet kasında lipid yüklenmesi glukoz alımını bozar ve hiperglisemiye neden olur. Karaciğerde lipid yüklenmesi aterojenik dislipidemiye katkıda bulunur. Pankreatik beta hücrelerinde fazla lipid insülin sekresyonunu uyararak

hiperinsülinemiye yol açar. Populasyonun önemli bir kısmında dokuların lipid yüklenmesinin kötü etkileri altta yatan genetik duyarlılık ile fazlalaşır.

İNSULİN-LIKE GROWTH FACTOR 1 (IGF-1)

IGF SİSTEMİNİN KOMPONENTLERİ

LİGANDLAR	RESEPTÖRLER	IGFPB'LER	IGFPB PROTEAZLAR
IGF-1	IGF-1 reseptörü	IGFBP-1	IGFBP-3
IGF-II	IGF-II/M-6-P reseptörü	IGFBP-2	PROTEAZ
		IGFBP-3	IGFBP-4 3
		IGFBP-4	PROTEAZ
		IGFBP-5	IGFBP-6 3
		IGFBP-6	PROTEAZ

IGF-I :”Insulin-like growth factor-I”

IGF-II :”Insulin-like growth factor-II”

IGF-II/M-6-P reseptörü: “Insulin-like growth factor/ Mannose-6-phosphate”.

IGFBP :”Insulin-like growth factor binding protein”

IGF-1 gen haritasında 12q22 – q24.1’de yer alır. 1983 yılında Li ve arkadaşları tarafından solid faz metoduyla 70 aminoasit artığı ve 3 disülfid köprüsü halinde insan IGF-1’i sentez edilmiştir(173). 45 identik aminoasit kalıntısı içeren belirgin dizi homolojisi taşırlar. Proinsülinde olduğu gibi bu GH peptidlerinin bölgeleri spesifik bölgelerde dizilenmiş olabilir. 1984’te somatik hücre hibridlerini analiz etmek için cDNA problemleri kullanılarak, IGF-1 yapısal geninin 12. kromozom üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. Yine 1984’te 12q22-qter lokusunda, KRAS2 geni ile birlikte yer aldığı tespit edilmiştir. Benzer komşuluk IGF-2 ile HRAS1 arasında 11p geni üzerinde de vardır. Bu bilgilerin ışığında büyüme faktörleri geni ile protoonkogenlerin RAS ailesi arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu düşünülebilir. Bu genlerdeki kromozom anomalileri neoplazilerin spesifik formlarıyla ilişkilidir. IGF-1 ve IGF-2 yapısal olarak belirgin şekilde proinsüline benzerler. IGF-1 ve IGF-2’nin A ve B bölgeleri proinsülin bölgeleri ile oldukça benzerdir(Sırasıyla %43 ve %41 homoloji gösterir.) IGF’ler türler arasında sıkı korunur, öküz- domuz ve insan IGF bölgeleri identiktir, öküz ve insan

IGF2 bölgeleri ise yalnızca 3 kalıntıda farklılık gösterir. Bu yüksek korunum IGF'lerin köklü bir metabolik rolü olduğunu düşündürür.

IGF-1 ve IGF-2 genleri fetal ve postnatal gelişimde eksprese olur. IGF-1 transkriptleri erişkin dokularda (özellikle karaciğer) predominant olarak bulunmuştur. IGF-1 gen ekspresyonu GH düzeylerinden hızlıca etkilenir ve hatta östrojen ve PTH ile de regule olur (Rukenen ve Pekonen)(125). IGF-2 erişkin karaciğerinde de eksprese olur ve plazma IGF-2'nin major kaynağı olduğu düşünülür. IGF-2 transkriptleri beyin hariç diğer organlarda düşüktür. Serum düzeyleri prenatal dönemde düşük olmasına rağmen doğumdan sonra hızla yükseldiği, kalori alımı ve glukokortikoid tedaviyle şekillendiği bildirilmiştir (Sara ve Hall) (124).

Son çalışmalar IGF'lerin varyant formlarını da tanımlamıştır. IGF'nin kısaltılmış formu (des 1-3 IGF-1) beyin, kolostrum ve trombositlerde tanımlanmıştır. Bu şekil aminoterminal triptatidlerden yoksundur ve IGFBP'ler için düşük bağlanma afinitesi vardır.

Peptid hormonların ve onların ekstrasellüler alandaki reseptörlerinin etkileşmesi hormonların işlevi açısından en önemli olaydır. 1997'de Zhu ve Kahn, sadece IGF-1 ile etkileşen spesifik IGF reseptörlerini bulmuşlardır(126). Bu yüzden yapıcı çok benzemesine rağmen proinsulin IGF reseptörleriyle etkileşime girememektedir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş IGF-1 ile yapılan çalışmalarda iki tür IGF reseptörü olduğu gösterilmiştir. Tip 1 IGF reseptörü tüm vücuda yayılmıştır. Tip 1 IGF reseptörleri peptid yapılı hormon reseptörleriyle aynı biçimde down-regule olur ve tip 1 reseptör gen ekspresyonu serum IGF-1 seviyeleriyle ters orantılı olarak değişir(174). Hem tip 1 IGF reseptörlerin hem de insülin reseptörlerinin tirozin kinaz aktiviteleri vardır. IGF-2 ise tirozin kinaz aktivitesi olmayan tip 2 reseptörlere bağlanır. Tip 2 reseptörler , tip 1 reseptörlere göre IGF-1'i düşük affiniteyle bağlarlar. IGF'ler kanda belli oranda bağlayıcı proteinlere bağlı olarak sirküle olurlar. Üç farklı IGF bağlayan protein (IGFBP) vardır. Serumda en fazla oranda IGFBP3, lenf sıvısında ise IGFBP 1 ve 2 bulunur. IGFBP 1, insülin sekresyonunun veya duyarlılığının azaldığı durumlarda, hamilelikte, hipopitüarizmde artar(175). Toplam bağlama kapasitesinin yaklaşık %80'inden IGFBP3 sorumludur. IGFBP3 insanda, tavşanda ve domuzda 150 kDa'luk glikolize bir bağlayıcı kompleks olarak bulunur. Dolaşan 150 kDa ağırlığındaki bu kompleks 3 subgrup içerir. Bunlar 80-85 kDa'luk asit labil α subgrup, IGF bağlamasından sorumlu 53 kDa'luk asit stabil β subgrup ve IGF peptidin kendisini taşıyan γ subgruptur.

Plazmada yer alan mitojenik bir peptid olan IGF-1'in pek çok hedef dokuda endokrin etkisi vardır. Plazmadaki IGF-1'in büyük kısmı karaciğer kaynaklıdır.IGF-1 üretimi GH sekresyonu ile stimüle edilir ve IGF-1, GH'nun anabolik fonksiyonlarına aracılık eder.Hücre proliferasyonu ve doku tamirinde önemli olduğu gözönüne alınarak henüz belgelenmemiş de olsa aterosklerozun patogeneğinde rolü olduğu öne sürülmüştür(176). IGF-1'in biyolojik etkinliği IGF'e bağlanan proteinler (IGFBP1-6) tarafından etkilenir. Bunlardan IGFBP-3 dolaşan IGF-1'in %80'inin taşıır.Dolaşan IGF-1,IGFBP-3'e(yüksek molekül ağırlıklı IGF binding protein) bağlıyken transendotelyal transportu inhibe olur.Genel olarak IGF-1'in dolaşımdan ancak serbest haldeyken ya da düşük molekül ağırlıklı IGFBP-1 ve 2'ye bağlıyken uzaklaşabildiği düşünülür.IGF-1'in serbest fraksiyonunun ölçümü metabolik olarak güç olduğundan pek çok çalışmada IGFBP-3'lerin eliminasyonundan sonra total IGF-1 konsantrasyonu kullanılır.Yıllarca saklanmış serumda serbest IGF-1 düzeyinin tesbiti mümkün değildir.Sonuç olarak total IGF-1 düzeyi ve biyolojik etkileri belirlenirken IGFBP-3 düzeyinin ölçümü önemlidir.

IGF -I DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

IGF düzeyleri erişkinlerde yaşa bağlı olarak azalır. Yedinci dekatta IGF-I değerleri, 2. ve 3. dekattakinin yalnızca yarısıdır(122). Yetişkin bayanlar erkeklere göre hafif daha yüksek değerlere sahiptir. Yaşlı insanlara GH verilmesinin IGF-I düzeylerinde artış sağladığının görülmesi, IGF-I düzeylerindeki düşmenin GH düzeylerindeki yaşla ilgili düşmeye bağlı olduğunu göstermektedir. Nutrisyonel durum değişiklikleri, GH kadar etkin şekilde IGF-I düzeyini etkilemektedir(123). Protein kalori malnutrisyonu olan çocuklarda serum GH yüksekliğine rağmen IGF-I düzeyleri düşüktür. Yetişkin insanlarda IGF-I düzeyleri açlıkla düşer. Açlığın başlatılmasından on gün içerisinde hipopituitar değerlere ulaşır. Beslenme ile IGF-I düzeyleri normal değerlere döner . Açlık sırasındaki IGF-I konsantrasyonundaki düşme nitrojen dengesindeki değişiklikler ile koreledir. Ancak üç günlük açlık ile düşen IGF-I düzeyleri GH enjeksiyonları ile artırılamamaktadır. IGF-I nutrisyonel yeterliliğin bir göstergesi olarak alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde düşük serum IGF-I düzeyleri görülmektedir. Bu düşüklüğün nedeni IGF-I üreten dokulardaki yıkımnedeniyle mi yoksa malnütrisyonu mı bağlı olduğu açık değildir. Genelde protein sentezinin azaldığı her durumda IGF-I düzeyi azalabildiği için pek çok hastalıkta düşük değerler görülür. Ancak akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda IGF_I in değeri bilinmemektedir. Bu nedenle inflamatuvar bağırsak hastalığında görülen düşük değerlerin malnütrisyonu mı yoksa enflamatuvar bir nedeni mi bağlı olduğu açık değildir. Renal yetmezlikli

hastalarda, IGF-I düzeyleri düşüktür. IGF-I bağlama kapasitesi artar. Bu durum olasılıkla IGFBP3 düzeylerindeki artmaya bağlıdır. IGF-I in mononükleer fagositlerin sekretuar ürünlerinden birisi olduğu bilinmektedir. Muhtemelen makrofajların aktive olduğu kronik inflamasyonlarda IGF-I düzeylerinde artış beklenebilir.

IGF BAĞLAYICI PROTEİNLER (IGFBP)

Bu altı proteinden en iyi bilinenleri IGFBP 1, IGFBP 2 ve IGFBP 3 dür. Tüm proteinler, sisteinden zengin N-terminali ve birbirlerine kuvvetli homoloji gösteren C-terminal bölgeleri içerir. IGFBP ler pek çok dokuda sentezlenirler. Ekspresyonları, nütrisyonel durum ve hormonlardan etkilenir. Dolaşımında IGF ler yüksek molekül ağırlıklı bir kompleks halinde IGFBP 3 ve asit labil subünit ile birlikte bulunurlar. IGFBP 1 ve IGFBP 2, dolaşımdaki IGF lerin dolaşım dışına çıkarılmasında rol alır. IGFBP ler, ekstraselüler kompartmanlarda, ekstraselüler matriksde ve hücre yüzeyinde bulunabilirler. Matriksde buldukları durumda, IGF-I reseptöründen daha fazla afiniteye sahip oldukları için IGF leri bağlarlar. IGFBP'lerin başlıca fonksiyonu IGF'ün hedef hücrelere bağlanmasının inhibe ederek etkisini azaltmaktır(121).

Normal erişkinde serum IGF-1 konsantrasyonu 200ng/ml civarında ve IGF-2 konsantrasyonu yaklaşık 600ng/ml'dir. IGF konsantrasyonları ayrıştırılmış örneklerden radyoimmunoassey yöntemlerle ölçülebilir. IGF seviyeleri doğumda ve sonraki yıllarda birkaç yıl boyunca düşüktür. Termde doğan yenidoğanların kord kanı örneklerinde IGF-1 seviyelerinin doğum ağırlığı ,doğum boyu ve plasenta ağırlığı ile korele olduğu görülmüştür ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda (<2500gr) normal infantlardan daha düşük seviyelerdedir.IGF-2 seviyeleri de yenidoğanlarda düşük seviyelerdedir ve doğum ağırlığı ile koreledir.Bir yaşından itibaren IGF-1 seviyelerinde artış başlar ve pubertede en yüksek değere ulaşır.Erişkinlerde yaşa bağlı bir düşme trendi vardır şöyle ki 7. dekadaki IGF-1 değerleri yaşamın 2. ve 3. dekadındaki değerlerin yalnızca yarısı kadardır.Erişkinlerde kadınlar erkeklere göre daha yüksek IGF-1 değerlerine sahiptirler.

Hipopituitarizmlili çocuklarda plazma IGF-1 seviyeleri düşüktür ve growth hormon(GH) enjeksiyonundan sonra artış gösterir. GH eksikliği olan hastalarda IGF-1 düzeyi normalin yaklaşık % 12'si kadardır. Akromegali ve jigantizmde IGF-1 düzeyleri artmıştır. Protein enerji malnütrisyonu olan çocuklarda GH düzeyi yüksek olmasına rağmen IGF-1 düzeyi düşüktür. Erişkinlerde de açlık başlangıcından sonraki 48.saatte IGF-1 seviyeleri düşmeye başlar. Hepatik yetmezlikte serum IGF-1 seviyeleri düşüktür fakat bunun malnütrisyona mı yoksa IGF-1 sentezleyen dokulardaki hasara mı bağlı olduğu kesin değildir. Akut ve kronik inflamasyonun IGF-1 düzeyi üzerindeki etkisi

bilinmemektedir. Renal yetmezlikte IGFBP 3 klirensinin azalmasına bağı olarak IGF-1 düzeyi azalır. IGF-1 embriyonik ve fetal büyüme ve differansiyasyon regulasyonunda önemli rol oynar. Her ne kadar GH karaciğer ve diğer bazı dokularda IGF-1 üretimini kontrol ediyor olsa da endometriumda östrojen, adrenal bezde anjiotensin-2, gonadlarda gonadotropik hormonlar tarafından stimule edilir.

IGF'nin Etki Yerleri:

Her ne kadar somatomedinler ilk olarak iskelet dokusu için büyüme faktörü olarak tanımlanmışlarsa da pek çok dokuda DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu stimüle ederler. IGF normal plazmanın mitojenik aktivitesinin esas bileşenidir. İnsülin veya somatomedinlere ihtiyacı yokmuş gibi görülen bazı hücreler otokrin etki gösteren kendi somatomedinlerini salgılar. IGF doku hasarı ve hastalıklara karşı oluşan cevabın da düzenlenmesini sağlar. Eritrositlerin esas regülatörü eritropoetin olsa da eritrosit kütlelerinin büyümeye paralel artışından GH ve IGF-1 sorumludur. Hücrese seviyede eritropoetin eritroid kök hücre kolonilerini uyarıcı etkisi için IGF-1 veya yüksek insülin konsantrasyonları gereklidir. Benzer şekilde IGF kemik iliğinde koloni stimulan faktörün de etkisini potansiyalize eder. Adrenal bez ve gonadlarda spesifik fonksiyonları düzenleyip hücre proliferasyonunda rol oynarlar. Kendi başlarına inaktif olmalarına karşın adrenal bezde ACTH ve anjiotensin-2'nin, over granuloza hücrelerinde FSH'nin, testis Leyding hücrelerinde ve over teka hücrelerinde LH'nin steroidojenik fonksiyonlarını potansiyalize ederler. Semsarian ve Musaro, IGF-1'in kalsinörin olarak adlandırılan, kalsiyum-kalmodulin bağımsız fosfatazı aktive ederek iskelet kaslarında hipertrofi ve glikolitik mekanizmada değişiklik yaptığını ve transkripsiyon faktör NFATC1'in nükleer translokasyonuna neden olduğunu bağımsız olarak göstermişlerdir(171,172).

1992'de Usala ve ark. hayatı tehdit eden insülin rezistansı olan insülin bağımlı diabetes mellitus hastalarında, rekombinant insan IGF-1'i kullanarak kan glukozu regulasyonunda başarı elde etmişlerdir(127). Schoenle ve ark. da aynı metodla ekstrem bir insülin rezistansı olan Mendenhall sendromunun tedavisinde olumlu sonuçlar almışlardır(128).

1996 yılında yine Wood ve ark. Laron tipi cüceliği olan hastalara rekombinant insan IGF-1 vererek kemik mineral yoğunluğunda % 17 oranında artış sağlamışlardır. Ayrıca IGF-1'in kemik büyümesi üzerindeki etkisinin, kemik minerilazasyonu üzerine olan etkisinden daha fazla olduğunu göstermişlerdir(129).

1998 yılında Hankinson ve ark. premenopozal kadınlarda dolaşan IGF-1 düzeyleri ile meme kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir(130). Fakat bu ilişki postmenopozal kadınlarda yoktur. Holly ve ark. erkeklerde benzer ilişkinin prostat kanseri için olduğunu göstermişlerdir(131).

1999 yılında Yu ve ark. akciğer kanserinde IGF-1 düzeylerinin yüksek, IGFBP-3 düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir(132).

Ayrıca, Giovannucci ve ark. IGF-1'in, tubulovilloz / villoz kolorektal adenom ve kanserlerde(133) , Maiorano ve ark. da tiroid kanserlerinin gelişiminde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir(134).

1999'da Alleman ve ark. , dolaşan IGF-1 düzeyinin yaşla azalmasının, yaşla ilgili kognitif fonksiyonların, özellikle bilginin işleme hızında yavaşlama , azalmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(177).

1999'da Vestergaard ve ark. hormon replasman tedavisiyle serum IGF-1 düzeyinin ön kol ve femur boynu kemik mineral dansitesindeki artışla pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir(135).

2000'de Playford ve ark. kolorektal kanser hücrelerinde E-cadherin ile B-catenin arasındaki etkileşimde IGF-1'in etkilerini incelemişlerdir. Sonuçlar IGF-1'in, B-catenin tirozin fosforilasyon ve stabilizasyonuna neden olarak transformasyon, hücre migrasyonu ve metastaza eğilime yol açtığını göstermiştir(136).

2001'de Hellstrom ve ark. serum IGF-1 düzeyinin prematürelde, prematürlük retinopatisi gelişiminde bir prediktör olduğunu ve erken dönemde IGF-1 düzeyinin düzeltilmesi halinde bu hastalığın düzelebileceğini ifade etmişlerdir(137).

2002'de Carro ve ark. dolaşan IGF-1'in, Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynayan beyin amiloidi üzerine regülatör etkisi olduğunu bildirmişlerdir(138).

2002'de Arends ve ark. genetik olarak belirlenen düşük IGF-1 seviyelerinin düşük doğum ağırlığı, boy ve kafa çevresine neden olduğunu ve daha sonraki yaşam sürecinde de boy kısalığının ve kafa çevresinin küçüklüğünün devam ettiğini bildirmişlerdir. Düşük IGF-1 tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir. Bu yüzden IGF-1 genine bağlı düşük doğum ağırlığı ile bu hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir(139).

2002'de Simo ve ark. IGF-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörünün proliferatif diabetik retinopatisi olan hastaların vitros sıvılarında artmış olduğunu göstermişlerdir(140).

2002'de Vaessen ve ark. düşük doğum ağırlığı ve IGF-1 geni polimorfizmi ile artmış tip 2 DM ve miyokardiyal infarktüs riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Wildtype alele sahip olmayan bireylerin, homozigot wildtype alele sahip olanlardan ortalama 215 gram daha düşük doğum ağırlığına sahip olduklarını saptamışlardır. Bu bulgu genetik varyasyonun doğum ağırlığını etkilediğini ve düşük doğum ağırlıklı kişilerde daha sonra DM ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığını desteklemiştir(141).

2003'te Lambooij ve ark. yaşa bağlı maküler dejenerasyonda, koroidal neovasküler membrandaki endotelial hücreler, retinal pigment epitelyal hücreler ve fibroblast benzeri hücrelerde IGF-1 ve IGF-1 reseptörlerinin varlığını göstermişlerdir(142).

IGF-1 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi:

Yetişkinlerde yaşla IGF-1 düzeyi azalır(143). Ayrıca yaşla IGF-1 /IGFBP-3 oranı ve dolayısıyla serbest biyolojik aktif IGF-1 düzeyi azalır(144). Yaşla ateroskleroz prevalansı da arttığından teorik olarak azalan IGF-1 seviyesinin ateroskleroz gelişiminde etken olabileceği düşünülebilir. GH eksikliğine bağlı olarak IGF-1'in düşük olduğu hastalarda kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitenin artışı (145,146) IGF-1'in İKH patogenezinde rolü olduğu hi potezini destekler(147-150). Tamamında olmasa da pek çok kesitsel çalışmada (151-153) manifest koroner arter hastalığı olan hastalarda serum IGF-1 düzeyi düşük tesbit edilmiştir(147-149). Fakat tüm bu çalışmalar kesitseldir ve nedensellikte bilgi vermezler. Teorik olarak İKH olan kişilerdeki IGF-1 düzeyi eşlik eden obezite, düşük fiziksel aktivite ve insulin direnci ile açıklanabilir. Efor angina pektoris olan ve anjiyografide koroner arterlerde spazm görülmemiş olan Kardiyak Sendrom X olarak adlandırılan hastalarda IGF-1 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur(154). Bu durum, insulin direnci bulunan hastalarda IGF-1 düzeyinin başlangıçtaki insülinemi ile korele olduğunu göstermiştir. Bu araştırmalara dayanarak yazarlar IGF-1'in Sendrom X'li vakalarda bozulmuş insulin sensitivitesinden sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir(154). İnsulin tarafından regüle edilen ve IGF-1'in serbest fraksiyonunu azaltan IGFBP-1 bilinen pek çok kardiyovasküler risk faktörüyle ters, sağlıklı bireylerde insulin sensitivitesi ile doğru korelasyon gösterdiği kabul edilmektedir(153).

IGF-1'in kardiyovasküler hastalık gelişmesini önleyebilecek etkileri

1. Metabolik kontrolün optimizasyonu
2. Endotel ve nonendotel bağımlı vasküler reaktivitenin düzenlenmesi
3. Normal NO biyoyararlanımının devamlılığı ve antiaterojenik etkiler
4. Angiogenezinin uyarılması
5. Sol ventrikül geometrisi, stres ve sistolik -diastolik performansın korunması
6. Antiapoptotik yolun aktivasyonu
7. Vasküler risk faktörlerinin azaltılması (Visseral adipozite, Lipoprotein a gibi)

IGF-1 - Diabetes Mellitus- Koroner Arter Hastalığı İlişkisi :

Tip 2 DM hastalarında IGF-1 düzeyi kan glukozunun metabolik kontrolüne göre değişiklik gösterir. IGF-1 kan glukoz kontrolü iyi olanlarda normal , kötü olanlarda düşüktür(155). IGF-1'in düşük olması, yaşlı hastalarda insuline bağlı glukoz alımının bozulacağına ön göstergesidir(156) Sağlıklı bireylerde IGF-1 seviyesi erken erişkinlik döneminde zirve yapıp 5 ve 6. dekadlarda adolesan değerlerinin % 50'sine düşer(157). Tip 2 DM'ta bu düşüş daha belirgindir. IGF-1'deki düşüş, yaşla beraber GH üretimindeki azalma ve/veya insülin rezistansı nedeniyle IGF-1'in hücre induksiyonunu yapamaması şeklinde açıklanabilir(158).

Bir başka mekanizma santral inhibisyonla GH / IGF-1 aksının baskılanmasıdır. Yaşla birlikte IGF-1'e olan ihtiyacın artması, IGF-1'in artan klirensi ile IGF-1'in dolaşan IGFBP-3 ile yer değiştirmesi ve IGF-1'in periferik dokuya taşınması dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonunun azalmasına yardım ederler. Artan IGFBP-3 proteaz aktivitesiyle, Tip 2 DM'ta görülen insülin rezistansı arasında ilişki olduğu sanılmaktadır. Endojen kompensatuvar mekanizma ile artan IGF-1, insülin sensitivitesini düzenleyip, glisemik kontrolü sağlamaya çalışır(159). İnsülin rezistansı olanlar, olmayanlarla karşılaştırıldıklarında IGFBP-1'in daha düşük düzeylerde olduğu görülmüş. Düşük IGFBP-1 düzeylerinin IGF-1'i arttırarak kas ve diğer insülin rezistans dokularda glukoz alımını arttırdığı sanılmaktadır. Yaşlanma ve Tip 2 DM'in her ikisi de ilerleyici B hücre kaybı sonucu insülin sekresyonunun azalması ile ilişkilidir ve bu da IGFBP-1 artışına neden olur(160). Hayvan deneylerinde IGFBP-1 artışının IGF-1 aktivitesini azalttığı, sonuçta hipergliseminin arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular Tip 2 DM'ta yaşla birlikte erken ve ilerleyici olarak IGF-1'in azaldığını, IGF-1'deki progresif azalmanın özellikle kötü kontrollü kan glukozu regulasyonunda görüldüğünü

ortaya koymuştur. Vaessen ve arkadaşlarının yaşlı hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, IGF-1 promotor bölgesinde genetik polimorfizm gösterenlerde, göstermeyenlere göre daha yüksek IGF-1 seviyeleri saptamışlar(161). Bu çalışma IGF-1 gen polimorfizminin IGF-1 seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadaki dikkati çeken esas bulgu tip 2 DM ve miyokard infarktüsü sıklığının polimorfizm göstermeyenlerde artmış olduğunu gösterilmesidir. Bu sonuç bizi tip 2 DM ve miyokard infarktüsü patogenezinde genetik belirleyicilerin rol oynadığı sonucuyla karşı karşıya bırakmıştır. GH ve IGF-1 eksikliği, diabetik olmayan bireylerde erken ve artmış ateroskleroza neden olur. Hipofizektomili farelerde, vasküler endotel hasarından sonra vasküler düz kas proliferasyonunda gecikme saptanmış. Sağlıklı kontrol fare grubuyla karşılaştırıldığında hasarlı arter duvarında adaptif cevabın bozulduğu görülmüş. Ateroskleroz, diabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Hücre ölümü ve yaşamı patogenezinde de yer alan esas faktör olabilir(162). IGF-1,vasküler düz kas hücre (VDKH) arasındaki dengesizlik, kan damarlarının sellularitesi ve sağlamlığını sağlayan ve ateroskleroz apopitozisini önleyerek güçlü bir yaşam faktörü olarak rol oynar. Ayrıca VDKH de proliferasyon ve migrasyonu sağlar. Aterosklerotik lezyonlarda IGF-1 farklı yollardan apopitoz ve hücre sel devamlılık arasındaki dengeyi sağlar(162). İskemik alanlarda IGF-1 birikimi olur. VDKH de proliferasyon hasara arteriyel cevabın önemli bir kısmını oluşturur. Diabetik hayvanlarda endotelial hasar sonrası VDKH proliferasyonunda bozulma saptanmıştır. Bu çalışmada IGF-1 tedavisi sonrası VDKH proliferasyonunda artış ve normale dönüş olmuştur.

Dolaşan IGF-1, insülin gibi, bazı vasküler yataklarda NO salınımını artırır. NO üretiminin azalması veya inaktivasyonunun artması vasküler hasar ve disfonksiyona neden olur.Vasküler disfonksiyon , ateroskleroz, hipertansiyon ve Diabetes Mellitus ile ilgili bütün major faktörlerle ilgilidir. Çünkü NO, damar duvarının devamlılığı için gereklidir. Düşük IGF-1 nedeniyle vasküler endotelden NO salınımının azalması hem diabetik hem diabetik olmayanlardaki ateroskleroz patogenezi ile ilgili olabilir(163). IGF-1, potasyum kanallarını aktive ederek intrasellüler kalsiyumu azaltıp vazodilatasyonu sağlar. Ayrıca IGF-1 vasküler endotel hücrelerde migrasyon ve tüp formasyonunu sağlar.Tüm bu bulgular IGF-1 eksikliğinin, diabetik ve diabetik olmayan bireylerde ateroskleroz gelişme riskini arttırdığını gösterir.

Spallarossa ve arkadaşları, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu gösterilen non-diabetik hastalarda IGF-1 düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir(147). Non-diabetik hastalarda, AMİ'den hemen sonra düşük IGF-1

düzeylerinin saptandığı az sayıda çalışma vardır(151). Son olarak Friberg ve arkadaşları, AMİ sonrası 2 yıl içinde İKH'dan ölen non-diabetik hastalarda, hayatta olanlara göre daha düşük IGF-1 düzeyleri saptamışlardır(164).

Reeves ve arkadaşları ile Conti ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışmada da non-diabetik AMİ hastalarında, yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük IGF-1 seviyeleri gözlenmiştir(165,166). Reeves ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMİ sonrası yaşlı hastaların düzelmeye sürecindeki serum IGF-1 düzeyleri ile genç AMİ'lü hastalarındaki karşılaştırılmış(165). Çalışma sonunda yaşlı hastaların düzelmeye sürelerinin daha uzun olması düşük IGF-1 düzeylerine bağlanmıştır.

Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç, düşük IGF-1 düzeyleri kardiyovasküler olayların sebebi ya da sonucudur. Tavşan deneylerinde, kardiyak iskemi öncesi veya iskemi sırasında IGF-1 verilmesi, hücrelere glukoz alımını artırıp, hipertrofik kalpte iskemiye toleransı sağlar. Başka çalışmalarda da IGF-1'in akut ve uzun süreli yararlı kardiyovasküler etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu yararlı etkileri; vasodilatasyonla afterloadu düşürmesi, pozitif inotropik etki, apoptozisin engellenmesi, kardiyak miyofilamanlarda kalsiyum duyarlılığını artırması, AMİ sırasında ve yaygın iskemi sonrası reperfüzyon dönemi ile düzelmeye döneminde kardiyak fonksiyonları düzeltmesidir(167). Probleme genetik yaklaşım konusunda yapılan cross-sectional çalışmalar, IGF-1 düzeyinin, hastalığın sebebi mi, sonucu mu olduğu konusunda ayırım yapamamışlardır. Diabetik hastalarda düşük IGF-1'de AMİ riskinin artışı, aynı zamanda IGF-1'in koroner aterosklerozda da düşük bulunmasıyla açıklanabilir. Conti ve arkadaşlarının çalışması bu iddiayı desteklemektedir.

Hayvan deneylerinde IGF-1 uygulanmasıyla miyokardiyal infarkt alanının küçüldüğünün gösterilmesi, IGF-1'in önemli bir antiapoptotik faktör olduğunu göstermiştir(168,169). Farelerde koroner arterlerin bağlanmasıyla oluşturulan deneysel miyokardiyal infarktüslerde, miyokarda IGF-1 üretiminin arttığı, bu artışın da hücre ölümünü azaltıp, ventriküler stresini ve dilatasyonunu azalttığı gösterilmiştir. GH eksikliği olan dolaşan IGF-1'i azalmış fakat miyokardiyal IGF-1 mRNA'ları normal olan farelerde, deneysel olarak miyokardiyal infarktüs oluşturulduğunda, kontrol grubuna göre daha fazla patolojik sol ventrikül remodelingi ve fonksiyon kaybı geliştiği gözlenmiştir(170). Deneysel olarak miyokardiyal infarktüs oluşturulan farelerde yapılan başka bir çalışmada IGF-1 eksikliği olan farelerde kontrol grubuna göre kapillarizasyonda azalma ve bozulmuş kardiyak remodelling cevabı gözlenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Temmuz 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilimdalı Genel dahiliye, Diyabet ve metabolizma ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan metabolik sendrom tanısı konulan bayan hastalar alındı. Kontrol grubu olarak aynı polikliniklere başvuran fakat kardivasküler risk faktörlerini taşımayan bayanlar alındı.

Hastaların yaş aralığı 20-45 olup çalışmaya Metabolik Sendrom tanısı kesinleşmiş hastalar alındı. Uzun zamandan bu yana diyabet varlığı, antidiyabetik ilaç kullanımı, bilinen kardiyak hastalıklar (kapak hastalığı, sistolik disfonksiyon, segmenter duvar hareket bozukluğu, kor pulmonale) ve gebelik dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların tümünden aydınlatılmış onam alındı. Hastaların bel çevreleri ölçüldü. Kardivasküler hastalık ve risk faktörleri yönünden özgeçmiş ve soygeçmişleri irdelendi. Tansiyon arteriyel ve nabızları ölçüldü. Rutin olarak hastalarda Açlık kan şekeri, lipid profili, insülin, mikroalbuminüri, IGF-1, GH, IGFBP-3, hemogram, CRP, TSH, insülin ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi.

Lipid profili: Trigiliserid; gliserol fosfat oksidaz. Total kolesterol; Kolesterol esteraz yöntemiyle, HDL düzeyleri:çöktürme işleminden sonra kolesterol esteraz yöntemiyle,

LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri FRIEDEWALD formülüyle tayin edildi

İnsülin: immunometrik yöntemle

Glukoz: heksokinaz/G-6-PDH yöntemi

Mikroalbuminüri: spot idrarda imminotürbidimetrik yöntemle

IGF-1,IGFBP-3, GH, CRP düzeyleri immunometrik yöntemle

Mikroalbuminüri spot idrarda değerlendirildi.

HOMA-R (Homeostasis model assesment) insülin direncinin hesaplanmasında kullanıldı. $HOMA-R = \frac{\text{serum insülin düzeyi} \times \text{plazma glukoz düzeyi(mg\dl)}}{405}$ formülüyle hesaplandı.

İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

Normal dağılan s¼rekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student's t testi kullanılırken normal dağılmayan değişkenlerde Mann Witney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı.

Değişkenler arası korelasyonların değerlendirilmesinde Pearson korelasyon y¼ntemi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo-6: Sigara içen ve içmeyen olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri

	Sigara içmeyen olgular N:41	Sigara içen olgular N:13	p
IGF-1	362,29±94,59	332,15±128,89	0,447
IGFBP-3	3,10±1,26	2,96±1,35	0,832
GH	1,22±1,73	0,72±0,99	0,178

Tablo-7: Ailede KVH olan ve olmayan gruplarda IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri

	Ailede kardiyovasküler hastalık olmayan olgular N:20	Ailede kardiyovasküler hastalık olan olgular N:34	P
IGF-1	370,55±115,03	345,91±96,48	0,403
IGFBP-3	2,90±1,47	3,16±1,15	0,352
GH	1,12±2,28	1,08±1,04	0,048

Tablo-8: Tansiyonu yüksek ve Düşük olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. IGFBP-3 seviyesi tansiyonu düşük olgularda (3,22±1,22) tansiyonu yüksek olgulara(2,29±1,26) göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu. (P=0,04)

	Tansiyonu yüksek olmayan olgular (kan basıncı<140/90mmHg) N:9	Tansiyonu yüksek olgular kan basıncı>140/90mmHg) N:45	P
IGF-1	362,04±105,01	320,07±92,04	0,269
IGFBP-3	3,22±1,22	2,29±1,26	0,04
GH	1,17±1,70	0,74±0,83	0,437

Tablo-9: BMI yüksek ve normal olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. IGFBP-3 seviyesi BMI yüksek olgularda ($2,36 \pm 1,19$) BMI normal olgulara ($3,82 \pm 0,85$) göre anlamlı oranda düşük bulundu. ($P < 0,001$)

	BMI normal olgular BMI > 30 kg/m ² N:26	BMI yüksek olgular BMI > 30 kg/m ² N:28	P
IGF-1	373,30 ± 113,01	338,07 ± 92,33	0,214
IGFBP-3	3,82 ± 0,85	2,36 ± 1,19	0,000
GH	1,56 ± 2,02	0,67 ± 0,90	0,017

Tablo-10: Serum LDL seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. Serum LDL seviyeleri ile IGFBP-3, IGF-1 ve GH seviyeleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.

	LDL normal LDL < 130 mg/dl N:43	LDL yüksek LDL > 130 mg/dl N:11	P
IGF-1	358,51 ± 103,39	341,45 ± 107,08	0,630
IGFBP-3	3,04 ± 1,34	3,15 ± 0,98	0,872
GH	1,07 ± 1,39	1,19 ± 2,31	0,739

Tablo-11: Serum HDL seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. Serum HDL seviyeleri ile IGFBP-3, IGF-1 ve GH seviyeleri arasında anlamlı korelasyon yoktu

	HDL normal HDL < 60 mg/dl N:47	HDL yüksek HDL > 60 mg/dl: N:7	P
IGF-1	361,42 ± 103,88	312,14 ± 95,77	0,243
IGFBP-3	3,06 ± 1,32	3,09 ± 0,97	0,743
GH	1,16 ± 1,68	0,68 ± 0,65	0,724

Tablo-12: Serum glikoz seviyeleri normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. Serum Glukoz seviyeleri ile IGFBP-3, IGF-1 ve GH seviyeleri arasında anlamlı korelasyon yoktu

	Glukoz normal Glukoz<100g/dl N:47	Glukoz yüksek Glukoz>100g/dl N:7	P
IGF-1	358,12±100,72	334,28±126,53	0,574
IGFBP-3	3,17±1,22	2,32±1,41	0,118
GH	1,20±1,67	0,38±0,51	0,095

Tablo-13: Bel çevresi normal ve yüksek olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri. Bel çevresi normalden yüksek olan olgularda(2,46±1,25) bel çevresi normal olgulara(3,62±1,02) göre IGFBP-3 seviyesi daha düşük bulundu.(P<0,001)

	Bel çevresi normal Bel çevresi<88cm N:28	Bel çevresi yüksek Bel çevresi>88cm N:26	P
IGF-1	374,82±110,39	333,73±92,61	0,141
IGFBP-3	3,62±1,02	2,46±1,25	0,000
GH	1,43±1,99	0,73±0,91	0,168

Tablo-14: Mikroalbüminürisi yüksek ve normal olgu gruplarında IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri

	Mikroalbüminüri Yok N:47	Mikroalbüminüri Var N:7:	P
IGF-1	353,85±106,12	366,60±78,94	0,796
IGFBP-3	3,05±1,27	3,20±1,38	0,664
GH	1,18±1,65	0,30±0,360	0,116

Tablo-15: Hipertansiyon ve bel çevresi ile BMI karşılaştırılması

	BMI normal	BMI yüksek	P
Hipertansiyonu olan/hipertansiyonu olmayan	1/25	8/20	0,025
Bel çevresi yüksek/bel çevresi normal	1/25	25/3	0,000

Tablo-16: IGF1, IGFBP-3 ve GH seviyeleri ile çeşitli değişkenlerin korelasyonları

	IGFBP-3		GH		IGF-1	
	r	p	r	p	r	p
Bel çevresi	-0,477	0,000	-0,308	0,024	-0,132	0,340
Açlık Kan Şekeri	-0,367	0,06	-0,290	0,033	-0,232	0,092
BMI	-0,578	0,000	-0,281	0,040	-0,72	0,214
Homa-R	-0,379	0,005	-0,265	0,053	-0,254	0,064
İnsülin	-0,037	0,006	-0,250	0,068	-0,242	0,078
Total Kolesterol	-0,01	0,946	-0,006	0,963	-0,119	0,389
Mikroalbuminüri	0,056	0,686	-0,126	0,366	-0,015	0,915
Yaş	-0,251	0,067	-0,322	0,014	-0,123	0,375
IGF-1	0,268	0,500	-0,014	0,923	-	-
GH	0,158	0,255	-	-	-0,014	0,923
HDL	0,228	0,097	0,453	0,001	0,180	0,193
LDL	-0,044	0,754	-0,128	0,355	-0,13	0,347

Tablo-17: Parsiyel Korelasyon Tablosu

	IGFBP-3	
	r	p
BMI	0,331	0,018
Homa-R	-0,034	0,811

TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin total ölümlere oranı insan ömrün uzaması ve diğer çevresel faktörlere bağlı olarak her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle koroner kalp hastalıkları risk faktörlerinin tespit edilip öngörülmesi ve önleyici tedbirlerin alınması, hastalığın erken teşhisi, gelişen komplikasyonların en hızlı şekilde tedavisi her geçen gün daha fazla önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda, düşük IGF-1 ve yüksek IGFBP3 seviyelerinin artmış kalp hastalığı riski ile ilişkili olabileceği yönünde tespitler mevcuttur. Ancak IGF-1 ve IGFBP3 ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında nasıl bir ilişki bulunduğu dair literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Biz de şimdiye kadar bu konuda yapılan az sayıdaki araştırmalardan yola çıkarak, bu çalışmayı planlayıp, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleriyle bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Yapılan çeşitli çalışmalar ve bizim çalışmamız da gösterdiği büyüme faktörleri ve bunların taşıyıcı proteinlerinin kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri ile sıkı ilişkisi muhtemeldir.

Yaptığımız çalışmada insülin, Homa-R, BMI ile IGFBP3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. SY Nam ve ark. 43 obez ve 45 kontrol grubu hasta üzerinde obezitenin IGF-1 ve IGFBP ler üstüne etkisini araştıran çalışmasında obez hastalarla kontrol grubu arasında IGF-1 ve IGFBP serum seviyelerini arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ileri sürülmüştür. (180) Oysa bizim çalışmamızda IGFBP-3 ile BMI arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(tablo:4 ve tablo 10). Beklendiği gibi HOMA-R ve insülin seviyeleri ile IGFBP-3 arasında anlamlı ilişki mevcuttu. (P=0.005)

Hastalarımızda IGF-1, IGFBP-3, GH ile sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. (p1=0.447; p2= 0.832; p3= 0.178). Janssen ve ark. (1998) IGF-1 ile sigara içimi arasındaki ilişkinin, Kaklamani ve ark. (1999) 130 sağlıklı hastada yaptıkları çalışmada IGFBP-3 ve sigara içimi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu saptamışlardı. Bizim çalışmamızda ise bu ilişkiler anlamlı değildi.(149,183)

IGF-1, IGFBP-3, GH ile ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Benzer şekilde Juul ve ark (2006) iskemik kalp hastalığı

tanılı 231 hastada ve 374 kontrol olgusunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakmışlar ve ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi ile serum IGF-1 arasında anlamlı ilişki saptamamışlar.(178)

Hipertansiyon ile IGF-1 ve GH arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1= 0.269$; $p_2=0.437$); IGFBP-3 ile anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik ($p_3= 0.04$). Kawachi ve ark (2004) 330 japon erkek bireyde erken ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri ile IGF-1, IGFBP'ler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmasında IGF-1 ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulmazken IGFBP-3 ile anlamlı ilişki saptamışlardır.(179)

Çalışmamızda BMI ile IGF-1 arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1= 0.214$); GH ve IGFBP-3 ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik ($p_2=<0.001$, $p_3=0.017$) Nam ve ark BMI ile IGF-1 ve IGFBP-3 arasında anlamlı ilişki saptamazken BMI ile GH arasında anlamlı ilişki saptamışlar.(180)

Hastalarımızın LDL($p_1=0.630$; $p_2=0.872$; $p_3=0.739$), HDL($p_1=0.243$; $p_2=0.743$; $p_3=0.724$) ve yüksek serum glukoz düzeyi($p_1=0.574$; $p_2=0.118$; $p_3=0.095$) ile IGF-1,IGFBP-3 ve GH arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Malik ve ark. 2007'de 89 hiperlipidemi hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubunda ateroskleroz ve IGF-1, IGFBP-3 ilişkisini araştırdığı yaptığı çalışmada hiperlipidemisi olan hastalarda IGF-1 düzeyi bizden farklı olarak anlamlı düşük bulurken, IGFBP-3 seviyelerinde anlamlı fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada HDL ve serum glukoz düzeyi ile IGF-1,IGFBP-3 ve GH arasında herhangi anlamlı ilişki olmadığını göstermişlerdir.(182)

Yaptığımız çalışmada artmış bel çevresi ile IGF-1 ve GH arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p_1=0.141$; $p_2=0.168$) ; IGFBP-3 ile arasında anlamlı ilişki vardı ($p_3<0.001$). Oysa Gram ve ark 2139 kadın hasta ile yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında IGF-1 ile santral obezite arasında negatif korelasyon, IGFBP-3 ile ise pozitif korele bulmuşlardı.(181)

Farklı çalışma grupları ile yapılan yayınlarda sonuçların çelişkili olması daha fazla hasta grubunda ve farklı populasyonlarda çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Van Italie TB. Health implications of owerweight and obesity in the United States. Ann Intern Med. 103:983-88,1985
2. Randle PJ, Garland PB, Hales CN & Newsholme EA (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes. Lancet 1, 785-789
3. Reaven GM(1988) Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607
4. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı.Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
5. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay.Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
7. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
8. Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
9. Whitaker R, Wright J, Pepe M, et al. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. N Engl J Med 1997;337:869-873.
10. Rolland-Cachera MF, Dehereger M, Guilloud-Bataille, et al. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. Ann Hum Biol 1987;14:219-229.
11. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of adiposity. Am J Clin Nut 1994;59:955-959.

12. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
13. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
14. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. *Int J Obes* 1993;17:131-137.
15. Wright AR, Cameron HM, Lind T. Magnetic resonance imaging pelvimetry: A useful adjunct in the management of the obese patient. *Br J Obstetr Gynaecol* 1992;99:852-853.
16. Sencer E. *Beslenme ve Diyet*, Güven matbaası, İstanbul, 1991:258-287.
17. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Review* 1994;52:285-298.
18. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf çalışması) 2000:62-70.
19. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World
20. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73:1-3.
21. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655- 660.
22. Bouchard C, Perusse L, Rice T. The genetics of human obesity. *Handbook of obesity*, Newyork, 1998:157-190.
23. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ, et al. The human obesity gene map. *Obesity Research* 1999;8:89-117.
24. Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
25. Taras HL, Sallis JF, Patterson TL, et al. Television's influence on children's diet and physical activity. *J Devel Behav Pediatr* 1989;10:176-180.
26. Buchowski MS, Sun M. Energy expenditure, television viewing and obesity. *Int J Obes* 1996;20:236-244.
27. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

28. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
29. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
30. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927
31. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367
32. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309:288
33. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. *Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations*. New York: Marcel Dekker; 1995:33
34. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781
35. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; 1999:191
36. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998
37. Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT,ed. *Postgraduate Medicine*

- Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol. New York: McGrawHill;1998:6
38. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95:2701
 39. Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* 1999;19:325
 40. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM, et al. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2000; 283:294
 41. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95:1683
 42. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42H-47H.
 43. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002
 44. Gordon DJ, Probstfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
 45. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
 46. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
 47. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3:160-9.
 48. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-6

49. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
50. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.
51. Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.
52. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149
53. Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220-1225
54. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991; 121:1283-1288.
55. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 (suppl M): M8M14.
56. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 7B-12B.
57. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60
58. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-7
59. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765

60. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272
61. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
62. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1
63. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571
64. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-9
65. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983
66. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
67. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988; 319: 1452
68. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
69. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
70. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
71. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75

72. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 2: 1345
73. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194
74. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365
75. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134
76. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
77. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
78. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718
79. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
80. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456
81. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984
82. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86

83. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13
84. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000; 355:253-9
85. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin- receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851
86. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1983; 6: 285
87. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857
88. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
89. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303
90. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
91. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43
92. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73
93. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
94. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7

95. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6
96. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9
97. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
98. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474
99. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4
100. Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; 1987
101. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
102. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294
103. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas: American Heart Association; 1994:93
104. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.
105. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336; 973-979.
106. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J Med*. 2001 ; 344:1959-1965
107. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798

108. Liuzzo G, Biasucci LM, Galimore R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
109. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H ve ark. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784
110. Rettersol L, Eikvar L, Bohn M ve ark. C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction A 10 year follow up study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 433-440
111. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
112. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133
113. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
114. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
115. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-Reactive Protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102
116. Lagrand WK, Niessen WM, Wolbink GJ, et al. C-Reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103
117. Buerke M, Murohara T, Lefter AM. Cardioprotective effects of a C1 Esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 393-402
118. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reaktif protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2000; 342: 836-843
119. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinojen, homocysteine,

- lipoprotein(a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485
120. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct global risk assesment in primery prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818
 121. Baxter RC, Cowell CT. Diurnal rhythm of growth hormone-independent binding protein for insulin-like growth factors in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Sep;65(3):432-40.
 122. Le Roith D. Insulin-Like Growth Factors. *N Engl J Med.* 336(9): 633-640, 1997
 123. Le Roith D, Clemmons D, Nissley P, Rechler MM. Insulin-Like Growth Factors in Health and Disease. *Ann Intern Med.* 116(10): 854-862, 1992
 124. Sara, V.R., and Hall, K. 1990 Insulin like growth factorand their binding proteins. *Physiol. Rev.*70: 591-614
 125. Rutenen, E.-M., and Pekonen, F. 1990. Insulin like growth factorand their binding proteins .*Acta Endocrinol.* 123: 7-13.
 126. Zhu J, Kahn CR Analysis of a peptide hormone-receptor interaction in the yeast two-hybrid system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Nov 25;94(24):13063-8.
 127. Usala AL, Madigan T, Burguera B, Sinha MK, Caro JF, Cunningham P, Powell JG, Butler PC. Brief report: treatment of insulin-resistant diabetic ketoacidosis with insulin-like growth factor I in an adolescent with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1992 Sep 17;327(12):853-7
 128. Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T, Werder EA, Zachmann M, Froesch ER Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) reduces hyperglycaemia in patients with extreme insulin resistance *Diabetologia.* 1991 Sep;34(9):675-9
 129. Woods KA, Fraser NC, Postel-Vinay MC, Savage MO, Clark AJ. A homozygous splice site mutation affecting the intracellular domain of the growth hormone (GH) receptor resulting in Laron syndrome with elevated GH-binding protein
 130. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak MCirculating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1393-6
 131. Oliver SE, Gunnell D, Donovan J, Peters TJ, Persad R, Gillatt D, Pearce A, Neal DE, Hamdy FC, Holly J. Screen-detected prostate cancer and the insulin-like

- growth factor axis: results of a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):887-92
132. Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jan 20;91(2):151-6
 133. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Apr;9(4):345-9
 134. Maiorano E, Ciampolillo A, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, Marra E, Perlino E. Insulin-like growth factor 1 expression in thyroid tumors *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000 Jun;8(2):110-9
 135. Vestergaard P, Hermann AP, Orskov H, Mosekilde L. Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2286-90
 136. Playford MP, Bicknell D, Bodmer WF, Macaulay VM. Insulin-like growth factor 1 regulates the location, stability, and transcriptional activity of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Oct 24;97(22):12103-8
 137. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjodell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 8;98(10):5804-8
 138. Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, LeRoith D, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat Med*. 2002 Dec;8(12):1390-7. Epub 2002 Nov 4
 139. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, Clark A. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2720.
 140. Simó R, Lecube A, Segura RM, García Arumí J, Hernández C. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of

- patients with proliferative diabetic retinopathy *Am J Ophthalmol*. 2002 Sep;134(3):376-82
141. Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1036-7
 142. Lambooy AC, van Wely KH, Lindenbergh-Kortleve DJ, Kuijpers RW, Kliffen M, Mooy CM. Insulin-like growth factor-I and its receptor in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 May;44(5):2192-8
 143. Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 744–752
 144. Juul A, Main K, Blum WF, et al. The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41: 85–93.
 145. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990; 336: 285–288.
 146. Bulow B, Hagmar L, Eskilsson J, et al. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 574–584
 147. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 200–202
 148. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, Rosen C. IGF-1 and ischemic heart disease in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 860–861.
 149. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, et al. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 277–282.
 150. Harrela M, Qiao Q, Koistinen R, et al. High serum insulin-like growth factor binding protein-1 is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 144–149.

151. Lee WL, Chen JW, Ting CT, et al. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1575–1581.
152. Botker HE, Skjaerbaek C, Eriksen UH, et al. Insulin-like growth factor-I, insulin, and angina pectoris secondary to coronary atherosclerosis, vasospasm, and syndrome X. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 961–963.
153. Heald AH, Cruickshank JK, Riste LK, et al. Close relation of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations. *Diabetologia.* 2001; 44: 333–339.
154. Conti E, Andreotti F, Sestito A, et al. Reduced levels of insulin-like growth factor-1 in patients with angina pectoris, positive exercise stress test, and angiographically normal epicardial coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 973–975.
155. Froesch ER. Insulin-like growth :endocrine and autocrine/paracrine implications and relations to diabetes mellitus. In *Contributions of Physiology to the Understanding of Diabetes. Ten Essays in Memory of Albert E Renold*, pp 127-147. Eds GR Zahnd-CB Wolheim, Berlin: Springer-Verlag, 1997
156. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Carella C, Gambardella A, Barbieri M et al. Low plasma IGF-1 concentrations predict worsening of insulin mediated glucose uptake in older people. *Journal of the American Geriatric Society* 1999; 47: 1312-1318
157. Moses AC. Recombinant IGF-1 as therapy in states of altered carbohydrate homeostasis. *Current opinion in Endocrinology and Metabolism* 1997; 4: 16-25
158. Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG & Hall K. Fasting affects serum IGF and IGF-binding proteins differently in patients with noninsulin dependent DM versus healthy nonobese and obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 ;78: 960-967
159. Bang P, Nyrgen J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A & Ljungqvist O. Postoperative induction of IGFBP-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 2509-2515
160. Rutanen EM, Karkkainen T, Stenman UH & Yki-Jarvinen H. Aging is associated with decreased suppression of IGFBP-1 by insulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1152-1155

161. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A et al. A polymorphism in the gene for IGF-1: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001;50:637-642
162. Okura Y, Brink M, Zahid AA, Anvar A, Delafontaine P. Decreased expression of IGF-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33:1777-1789
163. Haylor J, Sing I, Nahas AM. Nitric oxide synthesis inhibitor prevents vasodilation by IGF-1. *Kidney International* 1991;39:333-335
164. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and IGF-1 in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2000;21:1547-1554
165. Reeves I, Abribat T, Laramee P, Jasmin G, Brazeau P. Age-related serum level of IGF-1-2 and IGFBP-3 following myocardial infarction. *Growth Hormone and IGF Research* 2000;10:78-84
166. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, Riccardi P, Marra G, Menini E, et al. Markedly reduced IGF-1 in the acute phase of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:26-32
167. Friehs I, Stamm C, Cao-Danh H, McGowan FX & del Nido PJ. IGF-1 improves postischemic recovery in hypertrophied hearts. *Annals of Thoracic Surgery* 2001;72:1650-1656
168. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of IGF-1 in myocardial ischemia followed by reperfusion. *PNAS* 1995;92:8031-8035
169. Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreolli AM, Leri A, Malhotra A et al. IGF-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circulation Research*. 1999;84:1007-1019
170. Cittadini A, Grossman JD, Stromer H, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS. Importance of an intact growth hormone /IGF-1 axis for normal post infarction healing: studies in dwarf rats. *Endocrinology* 2001;142:332-338
171. Semsarian, C.; Wu, M.-J.; Ju, Y.-K.; Marciniak, T.; Yeoh, T.; Allen, D. G.; Harvey, R. P.; Graham, R. M. : Skeletal muscle hypertrophy is mediated by a Ca(2+)-dependent calcineurin signalling pathway. *Nature* 400: 576-581, 1999.
172. Musaro, A.; McCullagh, K. J. A.; Naya, F. J.; Olson, E. N.; Rosenthal, N. : IGF-1 induces skeletal myocyte hypertrophy through calcineurin in association with GATA-2 and NF-ATc1. *Nature* 400: 581-585, 1999

173. Li, C. H.; Yamashiro, D.; Gospodarowicz, D.; Kaplan, S. L.; Van Vliet, G. : Total synthesis of insulin-like growth factor I (somatomedin C). *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80: 2216-2220, 1983
174. Lowe WJ Jr, Adamo M, et al. Regulation by fasting of rat IGF-1 and its receptor. Effects on gene expression and binding. *J Clin Invest* 1989;84:619-626
175. Zapf J, Schoenle E, Jagars G, et al. Inhibition of the action of nonsuppressible insulin like activity on isolated rat fat cells by binding to its carrier protein. *J Clin Invest* 1979;63:1077-1084
176. Galofré JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Frühbeck G, Salvador J. Relationship between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin in Euthyroid Obese Men. *Ann Nutr Metab.* 2008 Nov 14;53(3):188-194
177. Aleman, A.; Verhaar, H. J. J.; De Haan, E. H. F.; De Vries, W. R.; Samson, M. M.; Drent, M. L.; Van Der Veen, E. A.; Koppeschaar, H. P. F. : Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J. Clin. Endocr. Metab.* 84: 471-475, 1999.
178. Anders Juul, MD, PhD; Thomas Scheike, MSc; Michael Davidsen, MSc; Jesper Gyllenborg, MD; Torben Jørgensen, MD, PhD Low Serum Insulin-Like Growth Factor I Is Associated With Increased Risk of Ischemic Heart Disease A Population-Based Case-Control Study *Circulation* 2002;106;939-944
179. Shin-ichi Kawachi, Noriyuki Takeda, Akihiko Sasaki, Yoshiaki Kokubo, Kazuhisa Takami, Hiroshi Sarui, Makoto Hayashi, Noriyoshi Yamakita and Keigo Yasuda Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Are Associated With Early Carotid Atherosclerosis *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25;617-621;
180. SY Nam, EJ Lee, KR Kim, BS Cha, YD Song, SK Lim, HC Lee and KB Huh Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *International Journal of Obesity* (1997) 21, 355±359
181. Gram IT, Norat T, Rinaldi S, Dossus L, Lukanova A, Têhard B, Clavel-Chapelon F, van Gils CH, van Noord PA, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Nagel G, Linseisen J, Lahmann PH, Boeing H, Palli D, Sacerdote C, Panico S, Tumino R, Sieri S, Dorronsoro M, Quirós JR, Navarro CA, Barricarte A, Tormo MJ, González CA, Overvad K, Paaske Johnsen S, Olsen A, Tjønneland A, Travis R, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Stattin P, Trichopoulou A,

Kalapothaki V, Psaltopoulou T, Casagrande C, Riboli E, Kaaks R. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Nov;30(11):1623-31. Epub 2006 Mar 21.

182. Malík J, Stulc T, Wichterle D, Melenovsky V, Chytilová E, Lacinová Z, Marek J, Ceška R . Hyperlipidemia is associated with altered levels of insulin-like growth factor-I. *Physiol Res*. 2007 Nov 30
183. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):813-7