

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA HASTANESİ  
I. DAHİLİYE KLİNİĞİ  
Şef Vekili: Dr. Erdal Eskioğlu

# KORONER ARTER HASTALIĞINDA LEPTİN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. GÖNÜL KOÇ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA, 1998

69239

## İÇİNDEKİLER

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 1- ÖNSÖZ .....         | 2     |
| 2- GİRİŞ.....          | 3     |
| 3- GENEL BİLGİLER..... | 4-16  |
| 4- GEREÇ-YÖNTEM.....   | 17-18 |
| 5- BULGULAR.....       | 19-33 |
| 6- TARTIŞMA.....       | 34-37 |
| 7- ÖZET.....           | 38    |
| 8- KAYNAKLAR.....      | 39-46 |

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım şef yardımcıları Dr. Ayhan Duran , Dr Muammer Günaydın, Başasistanlarımız Dr. Sabiha Akbulut ve Dr. Ayten Ersoy'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Haldun Ufuk Koç'a, Yüksek İhtisas Hastanesi kardiyoloji ve biokimya bölümü ve Ankara Hastanesi Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan zevk duyduğum doktor arkadaşlarıma ve sağlık personeline sonsuz teşekkür ederim.

DR. GÖNÜL KOÇ

ANKARA, 1998

## GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, günümüzde birçok toplumda erişkin nüfusu tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Amerika'da her yıl ortalama 1.5 milyon insan koroner arter hastalığı nedeniyle ölmektedir (1, 2). Ülkemizde erişkin yaş grubunda koroner arter hastalığı prevalansı % 3.8 civarında olup erkekler için % 4.1 ve kadınlar için % 3.5 olarak bildirilmektedir (3). Ülkemiz dışında da erişkin yaşta görülen ölümlerin en sık nedenidir. Obesite, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara ve hiperlipidemi en önemli risk faktörleridir. Bu kadar yaygın ve tehlikeli olan koroner arter hastalığı ile yapılacak mücadelede en etkin yol, primer korumadır(4). Yani hastalık oluşmadan önce önlenmesidir. Primer korunma yolu ise obesite, hiperlipidemi, sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenerek düzeltilmesidir.

Obesite gerek koroner arter hastalığı gerekse diabet, hipertansiyon gibi birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Önemli mortalite ve morbidite sebebi olan obesite, gelişmiş ülkeler için önemli sorun teşkil etmektedir. Obesite etyolojisine ve tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar esnasında ,yaklaşık dört yıl önce, yağ dokusundan salgılanıp gıda alımını kısıtlayan ve enerji harcamasını artırarak etki eden LEPTİN hormonu keşfedildi (5). Eksikliğinde ve rezistansı durumunda obesite geliştiği saptandı. Leptin hakkında birçok çalışma yapılmakta olup bilinmeyen birçok yönü bulunmaktadır. Bu çalışmada, obesitede önemli rol oynayan leptin ile koroner arter hastalığı ve diğer risk faktörleri arasında ilişki araştırıldı.

## GENEL BİLGİLER

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ:** Günümüzde koroner arter hastalığı ve ateroskleroz terimleri eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Çünkü koroner kalp hastalığının en sık nedeni aterosklerozdur. Diğer nedenler ise aort stenozu, hipertrofik kardiyomyopati ve koroner arterittir (6).

Ülkemizde 1.860.000 erişkin kalp hastası mevcut olup bunun 1.050.000 'i koroner kalp hastasıdır. 40 yaşından önce prevalans %2 iken, 40-49 yaş grubundaki erkeklerde %3 dolayında , 50-59 yaş grubunda %8, 60 yaş üzerinde %12 oranında görülmektedir. Erişkin yaş grubunda koroner kalp hastalığı prevalansı ortalama %3.8 bulunurken erkeklerde (%4.1 ) kadınlara (%3.5 ) göre daha sık görülmektedir (3).

## RİSK FAKTÖRLERİ

Koroner arter hastalığının mortalitesi ve morbiditesinin bu kadar yüksek olması nedeniyle, bu hastalığın gelişiminde etken risk faktörlerini belirlemek amacıyla yoğun epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak sürdürülen gerek klinik gerek laboratuvar çalışmaları ile aterosklerozun patogenezi aydınlatılmakta ve koroner arter hastalığına yol açan endojen ve çevresel faktörler belirlenmektedir. İlk kez 1988 yılında tanımlanan ve daha sonra 1993'te revizyona uğrayan National Cholesterol Education Programında, risk faktörleri tanımlanmış, primer ve

sekonder korumada hedefler ve tedaviler belirlenmiştir. Burada koroner kalp hastalığı için belirlenen bağımsız risk faktörleri şunlardır:

- Hiperkolesterolemi ( Total kolesterol >200 mg/dl, LDL-kol >130 mg/dl )
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Aile öyküsü
- Yaş ( erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üzeri )
- HDL-kolesterol 35 mg/dl'nin altında olması ( HDL-kol. 60 mg/dl üzerinde olmasının koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır ).

Framingham çalışmasında elde edilen bilgiler, yukarıda sayılan risk faktörlerinin bulunmasının sinerjik etki göstererek koroner kalp hastalığı gelişmesini hızlandığı yönündedir (7,8).

## YAŞ VE CİNSİYET

Değiştirilemez risk faktörleridir. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda 10 yıl daha geç başlamaktadır. Burada östrojenin premenapozal dönemde koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Framingham çalışmasında erkeklerde Koroner arter hastalığı morbiditesinin kadınlara göre erkeklerde 2 kat daha fazla olduğu saptandı (8) Kadınlarda diabet daha önemli risk faktörü olarak görülmektedir ( burada düşük HDL ve yüksek trigliserid seviyesi sözkonusudur ) (9),

## OBESİTE

Obesite gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin önemli bir sorunudur. Framingham çalışmasında obesite koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Düzeltilebilir risk faktörüdür. Obes erkeklerde 2 kat, kadınlarda 2.5 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık görülmektedir (10). Vücut kitle indeksi 29 ve daha üzerinde olanlarda risk belirgin olarak artmaktadır.

Obesite haricinde yağ dağılımı da önemli bir faktördür. Abdominal ( Visseral ) yağ dağılımı ile kah insidansı belirgin artmaktadır. Bu nedenle bel kalça oranının, erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.8 altında olması önerilmektedir (11).

Obesite sıklıkla hiperkolesterolemi, düşük HDL-kol., hipertansiyon, diabetes mellitus ve glikoz intoleransı gibi diğer risk faktörleri ile birlikte görülmektedir. Kilo kaybıyla birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabet parametrelerinde düzelme olmakta kah oluşumu azalmaktadır.

## SİGARA

Gerek aktif gerekse pasif sigara içimi ABD'de erken ölümlerin en fazla önlenebilir nedenini oluşurmaktadır.

Sigara dumanı 4000'den fazla kimyasal içermekte ve bunların sistemik birçok yan etkisi olmaktadır. Nikotin, vasküler endotel hücrelerinin akut intimal harabiyetinden sorumlu tutulmuştur. Nikotin, kalp atım hızını, kan basıncını, trombosit kümelenmesini ve vazospazmı artırarak ve fibrinolitik aktiviteyi azaltarak aterogeneizde rol oynamaktadır (12).

Sigara içenlerde kanda yükselen CO, harap endotele yapışan trombositlerden salınan büyüme faktörünü artırarak düz kas hipertrofisine yol açmaktadır. Nedler ve ark'nın yaptığı bir çalışmada , sigara, kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyonu inhibitörü olan prostasiklin sentezini inhibe ettiği görülmüştür (12).

Sigara içilirken son inhalasyondan 15 dakika sonra sempatik sinir sistemi aktive olur. Kalp vuruları hızlanır, kan basıncı yükselir, kardiyak debi artar ve sonuçta myokardın oksijene gereksinimi artar. Koroner arterler sigara dumanındaki ajanlara çok duyarlıdır. Tek bir sigara içiminden sonra bile, koroner arterlerde spazm olduğu saptanmıştır. Sigara iskemik atakların sıklığını ve süresini artırmaktadır.

Sigara karboksihemoglobin düzeyini artırarak myokard oksijenizasyonunu bozar. Plazma viskozitesini ve fibrinojen düzeyini artırır, eritrositlerin deformasyon direncini azaltır. Nikotin, sempatik sistemi uyararak, plazma serbest yağ asitleri ve LDL düzeyini azaltır. HDL'yi azaltarak ve kompozisyonunu değiştirerek olumsuz etki yapar(13).

## HİPERTANSİYON

yaşla birlikte artış gösteren hipertansiyon, tedavi edilmediği durumda kalp ve diğer organlar için birçok olumsuz etkileri olmaktadır. Çoğunlukla lipoprotein anormallikleri ve hiperinsülinemi gibi başka risk faktörlerine eşlik eder.

Uzun dönemde sol ventrikül hipertrofisi oluşmaktadır. Framingham çalışmasında, sol ventrikül hipertrofisinin kah gelişmesi için önemli bir risk faktörü olduğu saptandı (8). Sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak, koroner



damar rezervi azalmakta,ciddi aritmi insidansı artmakta, uzun dönemde diastolik ve sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği oluşmaktadır.

## **DİABETES MELLİTUS**

Diabetes mellitusun KAH riskini, mortalitesini ve morbiditesini artırmaktadır. Ayrıca beraberinde pek çok risk faktörü olabilir. Diabetli hastalarda çoğunlukla dislipidemi ve hipertansiyon bulunur (14). Bazı veriler diabetik olmayan hastalarda açlık insülin düzeylerinin aterosklerozu artırabileceğini işaret etmektedir. Bu durum insülinin düz kas hücresi üzerinde büyüme faktörü olarak etki göstermesi ile ilişkili olabilir. Glukoz intoleransının da için bu risk faktörü olduğu görüşü de mevcuttur (15).

Diabetes mellituslu hastalarda başta kan basıncı, lipidler ve sigara olmak üzere ek risk faktörlerine dikkat etmek çok önemlidir. Diabetin çok sıkı bir biçimde kontrol altına alınmasının herhangi bir yarar sağlayıp sağlamayacağı çok açık değildir. Görünüşe göre retina ve böbrekleri etkileyen mikroanjiyopati glükozun normal düzeylerde kalması sağlanarak azaltılabilmektedir.. yani uygun kilo kontrolü, diyet kontrolü ve kan glüköz düzeyinin farmakolojik kontrolü diabetli hastalarda birincil amaçtır.

## **HİPERLİPİDEMI**

Koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri hiperkolesterolemidir (16). Epidemiyolojik çalışmalar total ve LDL kolesterol düzeyleri arttıkça koroner kalp hastalığı riskinin arttığını göstermiştir. Lipid Research Clinics çalışmasında LDL kolesteroldeki her %1'lik düşüş kah riskini %2 azaltmaktadır (4). LDL kole., ateroskleroz gelişmesinde en önemli katkısı olan lipid fraksiyonudur. Plazmadaki LDL kole. artması ile

subendotelyal bölgede depolanma ve inflamatuvar hücre yanıtının başladığı kabul edilmektedir. LDL modifikasyonu, makrofaj birikimi hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (6). Bu hipoteze göre, LDL özgün reseptörler tarafından tanınacak şekilde değiştirilebilir. LDL; endotel, düz kas hücresi ve makrofajlar tarafından damar içinde okside olabilmektedir.

HDL kolesterolün antiaterojenik etkisi mevcuttur. HDL'nin bu koruma mekanizmasındaki rolü, ters yönde kolesterol taşınması ve bunun sonucu olarak kolesterolün arter duvarından alınarak yeniden dağıtılması ile ilgili olabilir. HDL düzeyleri, VLDL ve trigliserid düzeyleri ile ters orantılıdır. Sigara içenlerde ve doymuş yağdan zengin diyetle beslenenlerde HDL düzeyi düşüktür. Kadınlarda ve egzersiz yapanlarda HDL düzeyi yüksektir.

Koroner arter hastalığı olanlarda hipertrigliseridemi sıklıkla görülmektedir. Trigliseridden zengin lipoproteinler direkt olarak aterojenik olabilir. Açlık trigliserid düzeyleri koroner arter hastalığı için risktir. Ancak multivaryant analizlerde diğer lipid parametreleri göz önüne alınınca bu ilişki kaybolmaktadır. Bunun nedeni de HDL kolesterol düzeyinin trigliserid düzeyi ile ters orantılı olması

trigliseridi risk faktörü olmaktan çıkarmaktadır (4),

## **POZİTİF AİLE ÖYKÜSÜ**

Koroner arter hastalığının ailesel olduğu açıktır ve bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Olguların büyük bir bölümünün hipertansiyon, lipid anormallikler ve buna benzer kalıtımla geçilen risk faktörleri kombinasyonu ile açıklanması olasıdır. Bu nedenle pozitif aile öyküsü olanlarda değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması çok önemlidir(17).

## HEMOSTATİK FAKTÖRLER

**FİBRİNOJEN:** pıhtılaşma faktörlerinden biridir. PROCAM çalışmasında koroner arter hastalığı olanlarda fibrinojen düzeyi 2.88 gr/l üzerinde saptandı. Fibrinojen düzeyi >2.77 gr/dl üzerinde olanlarda, <2.36 gr/l olanlara göre kah insidansı 2.4 kat daha fazla bulundu (18).

**FİBRİNOLİTİK AKTİVİTE:** Pıhtı eritilmesi ve fibrin artıklarının temizlenmesindeki bozukluk aterosklerozda rol oynamaktadır.

**PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1:** PAI-1 seviyesinde artış olanlarda 45 yaş altında daha sık MI görülmekte ve reenfarktüs riski artmaktadır. Ayrıca insülin rezistansı ve hipertrigliseridemisi olanlarda PAI-1 seviyesi artmaktadır(19).

## LEPTİN

Sanayileşmiş ülkelerde yaygın olan şişmanlık ; kardiyovasküler hastalıklar , diabet, hipertansiyon, lipid anormallikleri ve bazı kanser tipleri için önemli risk faktörüdür. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Her ne kadar genetik, sosyoekonomik ve psikosomatik faktörler şişmanlık gelişimini etkilese de şişmanlık uzun süreli pozitif enerji dengesinin sonucudur. Genetik modellerde obez ( Ob ) mutasyonu dahil olmak üzere çeşitli tek gen resesif mutasyonlar şişmanlığa neden olur (22).

Leptin yaklaşık dört yıl önce keşfedilmiş olan 16 kilodalton ağırlığında , 167 aminoasit içeren , yağ dokusundan sentezlenip salınan protein yapısında bir hormondur.Yeni keşfedilmiş olması nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılan ve bilinmeyen birçok yönünün olduğu bir maddedir (5,20). Leptos Yunanca ince anlamına gelmektedir. Esas olarak beyaz yağ dokusunda , az

miktarda da kahverengi yağ dokusundan sentezlenip salınmaktadır. Human leptin geni 7q31 kromozomunda saptanmış. Ob/ob farelerinde genetik defekt nedeniyle leptin yokluğuna bağlı obesite saptanırken db/db ve fa/fa ratlarda reseptör gen defektine bağlı leptin fazlalığı, leptin rezistansına bağlı obesite saptanmıştır (25). İnsanlarda leptin yokluğuna bağlı obesite çok nadir olmaktadır (21). Multifaktöryel etyolojinin sorumlu olduğu insan obesitesinde çoğunlukla leptin rezistansı saptanmıştır.

Leptin, etkilerini santral nöral sistemde ve periferik dokuda spesifik reseptörleri aracılığıyla yapmaktadır (25). Sitokin ailesinden olan leptin reseptörü, değişebilen intrasellüler kısımlar içeren ve çok sayıda farklı şekilde eklenmiş izoformları mevcuttur. Ob-Rb (uzun formu) esas olarak hipotalamusta bulunmakta, yemek alımında ve enerji harcaması gibi santral etkilerde rol oynamaktadır. Leptin reseptörlerinin kısa formları , eriyebilen formu (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re) hipotalamus, kalp, karaciğer, böbrek, pancreas, testis, yağ dokusu gibi değişik dokularda değişik oranlarda ifade edilmektedir. Leptin Jak ve STAT 3 proteinleri aracılığıyla hücre içinde etki etmektedir. Leptin dolaşımında %50 oranında serbest formda %50 oranında proteinlere bağlı olarak dolaşmaktadır. Kan beyin bariyerini doyrulabilen pasif difüzyonla geçmektedir. Leptin rezistansında reseptör , postreseptör defekt, bosa geçiş bozukluğu gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Leptinin büyük oranda renal yoldan degrade edilip atıldığına ait yayın mevcut olup endstage böbrek yetmezliğinde vücut yağ kitlesinden farklı olarak arttığı ve dializ sıvısına geçmediği saptanmıştır (26). Bunun da hastalardaki anoreksi ve malnutrisyondan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Sensitif ve spesifik insan RIA'larının ve ELISA'larının geliştirilmesi (21-27) leptinin insandaki fizyolojisinin ve Obesitede terapötik olarak kullanılabilirliği araştırılmasını hızlandırmıştır. Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler sırasıyla ; total yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi, vücut kitle indeksidir (21). Vücut yağ kitlesi ile leptin arasında güçlü korelasyona rağmen; vücut yağının belirli bir indeksinde, leptin seviyelerinde büyük heterojenite vardır. Obes popülasyonun yaklaşık %5'i nispeten leptinden yoksun sayılabilir ve leptin tedavisinden fayda görebilir (21)

Total vücut yağı dışında, üst ve alt gövde adipositesi veya visceral yağlar bazal leptin seviyesini etkilemez. Benzer şekillerde yaş, ırk, bazal glukoz seviyeleri ve diabetin kendisi dolaşımdaki leptin seviyelerinin belirleyicisi değildir. Sadece insüline hassas bireylerde insülin ve leptin bazal seviyeleri pozitif korelasyon gösterir. Leptin seviyeleri kadınlarda erkeklerden daha fazladır (28) ve bu cinsiyete bağlı değişiklik, adolesan çocuklarda da mevcuttur (29). Anorexia nervosa ve Bulimia nervosa gibi yeme bozukluklarında leptin seviyeleri artmamıştır. Sadece vücut kitle indeksinde ve muhtemelen vücut yağlarındaki değişiklikleri yansıtır (30). Obezitede hiperleptinemi, artmış leptin turnover hızı ve leptin klirensi ile açıklanamaz (31) Koro ve ark. ile Schwartz ve ark., Leptin rezistansının obez deneklerdeki mekanizmasını anlamak için yaptıkları çalışmalarda; obez deneklerde serum leptin seviyesinin dört kat artmasına rağmen Bos leptin seviyelerinin sadece orta derecede arttığını (%30) gösterdiler (32,33). Eğer Bos leptin seviyeleri beyin interstisyel sıvı seviyelerinin bir göstergesi ise , obez deneklerde beyine transportunun anormal olduğu söylenebilir.

Leptin insan fizyolojisinde ikili bir reg layona sahip görünmektedir. Uzun süreli kontrol dönemlerinde enerji giriş ve çıkışı eşitse; leptin seviyeleri total vücut yağ kitlesini yansıtır (20). Ancak diyet manüplasyonu ile vücut ağırlığında sağlanan %10 oranındaki değişim, leptin seviyelerinde bazale göre %50- 300'e varan , vücut ağırlığı ve vücut yağı ile uyumlu olmayan belirgin değişikliklere neden olur. Hatta kısa süreli açlık (24 saat) ve aşırı yeme (12 saat) durumunda vücut yağ kompozisyonunda hiçbir değişiklik olmadan leptin seviyeleri hızla ve belirgin olarak değişir. Leptin seviyelerindeki oruçla oluşturulan düşme, glukoz infüzyonu ile engellenebilir. Bu yüzden negatif (kilo kaybı programları ) ve pozitif ( kilo alma programları ) enerji dengeleri durumunda leptin seviyelerindeki değişiklikler , enerji dengesizliğinin bir algılayıcısı olarak rol alır (20).

Leptin sıklıkla yağ dokusu hormonu olarak adlandırılır. Bir hormonun  n şartlarından biri endokrin bir bezden üretilmesi, kana salgılanması ve uzak dokulara etki etmesidir. Yağ dokusu, Tümör nekroz faktör -alfa, angiotensinojen ve adipsin de dahil olmak üzere çeşitli proteinler salgılar. Ancak yağ dokusu kompozisyonu ve değişik anatomik lokalizasyonları nedeniyle güçlükle bir endokrin bez olarak kabul edilebilir. Leptin esas olarak adipoz dokudan salgılanır ve esas etki bölgesi spesifik sinyal üreten leptin reseptörleri bulunduran hipotalamus olarak kabul edilir (34-38).

Leptin sirkadiyan ritim ve pulsatil sekresyon gösteren bir hormondur (38-40). Leptin sekresyonundaki noktürnal yükselmenin uyku boyunca iştah bastırıcı bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Ancak uyku baskılanması, leptin sekresyonundaki dalgalanmayı değiştirmez. Bu da uyku ile değişebilen hormonların akut bir etkisi olmadığını gösterir (40). Gündüz-gece yer

değiştirmesinin, leptin sekresyonunun diurnal değişimlerinde hızlı faz kaymasına neden olduğu gözlenir. Yemekler 6.5 saat geciktirildiği zaman leptin sekresyonundaki nokturnal yükselme, benzeri bir müddet kadar (4-7 saat kadar) (40). böylece insanlarda leptin sekresyonundaki noktural yükselme, yemek zamanına bağlı olarak görülür ve büyük ihtimalle tüm uyanıklık boyunca oluşan hiperinsülinemi ile ilişkilidir (41-43)

İnsanlarda bağlanmış ve serbest leptin seviyelerinin tespit edilmesi leptin seviyesinin ilginç yönlerini ortaya çıkarmıştır(46). Zayıf kişilerde şişman kişilere göre belirgin derecede daha yüksek oranda leptin bağlanmış formda dolaşır. Obezitede total leptin seviyeleri normal popülasyona göre 4 kat artarken serbest leptin seviyeleri 5 kat yüksektir. Bu yüzden aktif form olan dolaşımdaki leptin seviyeleri, obezitede daha önce sadece dolaşımdaki total leptin seviyeleriyle gösterilmiş olan leptin rezistansının esasında daha yüksek olduğunu göstermektedir. Daha da önemlisi , özellikle yağ depoları minimum olan zayıf deneklerde leptinin çoğunluğunun bağlı formda dolaşması, yemek alımındaki inhibitör etkilerini azaltmak için olabilir. Minimal vücut yağı olan bazı kişilerde hemen hemen tüm leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. Kısa süreli oruç ve tekrar beslenme deneyleri böyle bir kavramı destekler. Obez kişilerde 4 katı fazla olan serum leptin seviyelerinin aksine, BOS leptin seviyesi sadece % 30 kadar fazladır (32,33) . BOS/Serum leptin oranı ve vücut kitle indeksi arasındaki negatif logaritmik ilişki, serum leptininin BOS'a transferinin sınırlı kapasiteli saturaabl bir transport mekanizması ile olduğunu düşündürmektedir.

Özet olarak leptin sirkadiyan ve pulsatil salınımı olan, bağlayıcı proteinleri ile biyoyararlanımı ve kan beyin bariyerinden geçişi değişebilen,



adipoz dokununu hormonudur. Pozitif ve negatif enerji alımı içinde olan bireylerde farklı düzeylerde bulunur ve etkinliğinin fizyolojik neticeleri için daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

## **LEPTİN VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ**

Bugüne kadar yeni keşfedilmiş olan leptin ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen kardiyak çalışmaların sayısı oldukça sınırlı idi. Bilindiği gibi obesite koroner arter ve birçok hastalık için önemli risk faktörüdür. Framingham Heart çalışmasında obesite bağımsız risk faktör olarak saptandı (10). Vücut kitle indeksi29, bel/kalça oranı erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.8 üzerinde olan hastalarda risk belirgin olarak artmaktaydı (11) Bel kalça oranı koroner arter hastalığı için önemli olan abdominal ve visseral yağlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca obesite ile hiperlipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır. Johannes ve arkadaşlarının yaklaşık 2500 kişilik bir çalışmada leptin ile vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, insülin ve trigliserid düzeyi ile önemli korelasyon saptanmıştır (47). Obesite etyolojisinde önemli yeri olan leptinin direkt veya indirekt olarak koroner arter hastalığına etkisi olabilir.

Sierra ve arkadaşları damar endotel hücre yüzeyinde leptin reseptörü buldular. Fare korneası içine leptin enjekte edildiğinde angiojenik cevaba yolaçtığı saptandı. İnsan endotel hücre kültürüne leptin eklendiğinde angiogenezi uyardığı saptandı. Tüm bu veriler leptinin angiogenetik etkisi olabileceğini düşündürmektedir (48)

Masayuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, leptinin damar düz kas hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitörü sentez ve salınımını artırdığı



saptanmıştır. PAI-1 endojen fibrinolizin kontrolunda azaltıcı rol oynamaktadır. İnsülin rezistansında arttığı saptanmış olup gerek koroner arter oluşumunda gerekse reinfarktüste etkisi mevcuttur (49).

Leptin yapılan hayvan deneylerinde (böbreklerde de leptin reseptörleri saptanmış olup) böbrekten sodyum ve su atılımını artırmaktadır. Leptin rezistansı durumunda natriüretik ve diüretik etkisi kaybolabilir ve hipertansiyon oluşumunda rol oynayabilir. Eksojen leptin verildiğinde akut olarak tansiyon artmaz iken kronik verilmesinde arteriyel tansiyonun arttığı saptanmış olup obes hastalardaki leptin rezistansı sonucu oluşan hiperleptinemi hipertansiyon oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir(50).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, leptinin beyin haricinde periferik birçok dokuda ( böbrek ,kalp, damar , karaciğer, kas dokusu, gonadlarda, pankreas bezi, lenf bezi gibi ) reseptörleri saptandı (25). Bunların fonksiyonları henüz aydınlatılamamıştır.

Bütün bu yukarıdaki verilerin ışığı altında, obesite etyolojisinde önemli olan ve hergün yeni bilgilerin elde edildiği leptin, koroner arter hastalığında direkt veya indirekt ekisi olabilir. Literatür taramasında bununla ilgili bir makale bulamadık. Biz bu çalışmada, koroner arter hastalığında leptin düzeyi bakıp bunun koroner arter hastalığı ve diğer risk faktörleri ile ilişkisinin var olup olmadığını araştırmak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1998 yılı içinde Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji bölümüne koroner arter hastalığı tanısı ile yatırılan 121'i erkek ( yaş ortalaması =  $54.76 \pm 10.9$ ) ve 44'ü kadın (yaş ortalaması=  $55.86 \pm 11.02$  ) toplam 165 hasta alındı. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde diabet, hipertansiyon, sigara, aile ve koroner arter hastalığı sorgulandı. Ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi .

Hastalar obezite yönünden değerlendirmek için boy, kilo ,bel/kalça , vücut yağ yüzdesi ( % body fat state) ölçüldü. Vücut kitle indeksi güncel ağırlığın güncel boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı (  $\text{kg/m}^2$  ).

Vücut yağ yüzdesi FUTREX 5000A cihazı ile kol biceps kasından tekniğine uygun olarak infrared optik okuyucu ile ölçüldü.

Hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra biyokimya, lipid parametreleri, fibrinojen ve leptin düzeyi için kan alındı. Düz tüpe alınan kan 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Biyokimyasal testler Hitachi 911 otoanalizatörü ile Randox ( trig, kole., üre, ürik asit ), Teco diagnostik (glu ), Boehringer Mannheim ( HDL, cre ) kitleri ile çalışıldı.LDL düzeyi Freadwold formülü ile (  $\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{Trigliserid}/5 + \text{HDL})$  ) otoanalizörde hesaplanarak bulundu

Fibrinojen düzeyi nefelometrik analizör ile otomatik olarak PT üzerinden değerlendirilerek ölçüldü. Sitratlı tüpe 4 cc kan alınarak 1 saat içinde BCT Behring cihazı ile çalışıldı.( Normal değerleri 1,8- 3,5 gr/lt ).

Leptin için ayrılan serum örnekleri -20 C' de saklanıp toplu halde çalışıldı. Leptin düzeyleri radyoimmunassay yöntemi ile Human leptin ( Linco ) kiti kullanılarak gamma counter cihazı ile Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Laboratuvarında ölçüldü. (Vücut kitle indeksi normal olanlar için Leptin düzeyi (18-25 arasında ) erkeklerde  $3.8 \pm 1.8$  microgram/litre, kadınlarda  $7.4 \pm 3.7$  microgram/ litre).

Hastaların angiografileri Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji bölümünde Judkins tekniği ile yapıldı ve uzman bir kişi tarafından değerlendirildi, % 70 ve daha fazla darlıklar patolojik olarak değerlendirildi. Lezyonlar damar tutulumlarına göre sınıflandırıldı.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS istatistik programı ile Fisher'in kesin Ki-kare testi, Spearman'ın Korelasyon katsayıları hesaplanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Man-Whitney U testi, Student t testi, tek yönlü varyans analizi ve ona bağlı olarak student Newman- Kleus testi kullanıldı. İstatiksel değerlendirmelerde parametrik test varsayımlarını yerine getiren değişkenlerde parametrik testler kullanılırken, yerine getirmeyenlere nonparametrik testler uygulandı. İstatistiki değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak alındı.

## VERİLER

Çalışmaya Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Bölümüne başvuran ve koroner arter hastalığı şüphesi ile yatırılan 165 hasta alındı. Hastaların 121'i erkek, 44'ü bayan idi. Kadın ve erkek hasta sayısı bakımından istatistiksel olarak fark mevcuttu (  $p < 0.001$  )

Hastaların yaş ortalaması erkeklerde  $54,76 \pm 10,99$  yıl, kadınlarda  $55,86 \pm 11,02$  yıl olarak saptandı ve aralarında istatistiksel fark yoktu (  $p > 0.05$  )

Vücut kitle indexi, erkeklerde ortalama  $26,71 \pm 3,47$  , kadınlarda  $29,28 \pm 5,46$ , toplamda  $27,39 \pm 4,23$  kg/m<sup>2</sup> bulundu . İstatistiksel olarak fark mevcuttu (  $p < 0.001$  )

Vücut yağ yüzdesi, erkeklerde  $\%28,59 \pm 4,36$ , kadınlarda  $38,73 \pm 4,49$  , totalde  $31,29 \pm 6,28$  olarak saptandı. Kadınların vücut yağ yüzdesi erkeklere göre belirgin olarak daha yüksek saptandı (  $p < 0.001$  ).

Bel/ kalça oranları erkeklerde  $0,97 \pm 0,1$ , kadınlarda  $0,87 \pm 0,07$ , totalde  $0,94 \pm 0,1$  olarak bulundu . Erkeklerde bayanlara göre daha yüksek saptandı (  $p < 0.001$  ).

Lipid profili ortalamaları ise;

T.kolesterol; erkeklerde  $200,9 \pm 48,04$  , kadınlarda  $211,09 \pm 51,11$  mg/dl , totalde  $203,61 \pm 48,92$  mg/dl bulundu. Kolesterol değerleri normalden yüksek saptanırken, kadın ve erkekler arasında fark yoktu (  $p > 0.05$  ).

Trigliserid erkeklerde  $167,47 \pm 106,42$ , kadınlarda  $149,9 \pm 68,27$  , totalde  $162,79 \pm 97,82$  mg/dl olup trigliserid düzeyleri normal sınırlar içinde ve cinsiyet yönünden istatistiksel fark yoktu (  $p > 0.05$  ).

Hdl kolesterol erkeklerde  $38,77 \pm 9,31$ , kadınlarda  $44,97 \pm 10,55$ , totalde  $40,43 \pm 10,01$  olarak bulundu. Hdl kolesterol seviyesi normal sınırlar içinde olup kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu(  $P < 0.001$ ).

Ldl kolesterol erkeklerde  $128,78 \pm 40,23$ , kadınlarda  $136,53 \pm 48,7$ , totalde  $130,85 \pm 42,64$  olarak bulundu. Yine kadınlarda erkeklere göre ldl düzeyi daha yüksek idi. Ancak istatistiksel olarak fark yoktu.

Fibrinojen düzeyi erkeklerde  $3,46 \pm 1,28$ , kadınlarda  $3,11 \pm 1,14$ , totalde  $3,37 \pm 1,25$  olarak bulundu. istatistiksel olarak fark saptanmadı (  $p > 0.05$  )

Leptin düzeyleri erkeklerde  $7,45 \pm 7,14$ , kadınlarda  $19,95 \pm 16,44$ , totalde  $10,71 \pm 11,75$  olarak saptandı. Kadınlarda yaklaşık üç kat daha yüksekti (  $p < 0.001$  ). Kadınlardaki farklı olan vücut kitle indexi ve % vücut yağ yüzdesi düzeltildikten sonra da kadınlarda leptin düzeyi 1.5- 2 katı yüksek saptandı (  $p < 0.05$  )

Hastaların yapılan koroner angiografilerinde erkeklerin 94'ünde ( %77,7'sinde ), kadınların 22'sinde ( %52,4'ünde ) tek ve daha fazla damar hastalığı saptandı. Lezyonlar yönünden istatistiksel fark yokken erkeklerde koroner arter hastalığı belirgin olarak daha yüksek saptandı.

Risk faktörleri yönünden anamnez sorgulamasında kadınlarda diyabet %27,3 oranında ( 12 vakada ), erkeklerde %9,1 ( 11 vakada ) oranında mevcut olup istatistiksel olarak fark mevcuttu (  $p < 0.001$  ). Hipertansiyon kadınlarda % 59,1 ( 26 vaka ), erkeklerde % 41 ,3 ( 50 vakada ) oranında mevcut olup istatistiksel olarak farklı idi (  $p < 0.05$  ). Yani; gerek diyabet gerekse hipertansiyon, koroner arter şüphesi olan kadınlarda daha sık görülmekte idi. Aile ve koroner arter hastalığı öyküsü yönünden kadın ve erkek arasında fark yoktu.,

Sigara içme anamnezi ise erkeklerin %56,2 oranında (68 vakada , bunların 15'i sigarayı bırakmışlardı) , kadınlarda % 6,8 oranında (3 vakada ) mevcuttu ve erkeklerde sigara içme oranı ( ortalama 1 paket / gün , 20 yıl süre ) kadınlara göre çok yüksekti (  $p < 0.001$  ).

## KORELASYON ANALİZLERİ

Erkeklerde vücut kitle indeksi ile vücut yağ yüzdesi ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.77$  ), bel/kalça oranı (  $p < 0.001$   $r = 0.34$ ), trigliserid (  $p < 0.05$   $r = 0.21$  ) , ürik asit ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.29$ ) ve leptin (  $p < 0.001$   $r = 0.52$  ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Vücut yağ yüzdesi ile vücut kitle indeksi ( $p < 0.001$   $r = 0.79$ ) , trigliserid ( $p < 0.05$   $r = 0.18$  ), ürik asit ( $p < 0.01$   $r = 0.24$  ), bel/ kalça (  $p < 0.001$   $r = 0.32$ ) ve leptin (  $p < 0.001$   $r = 0.45$  ) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Sigara içenlerde daha düşük saptandı.

Bel/kalça oranı ile vücut kitle indeksi ( $p < 0.001$   $r = 0.34$  ), vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.001$   $r = 0.32$ ), leptin ( $p < 0.05$   $r = 0.22$  ) ve diğerlerinden farklı olarak fibrinojen ( $p < 0.05$   $r = 0.2$  ) ile pozitif korelasyon saptandı.

Leptin ile vücut kitle indeksi ( $p < 0.001$   $r = 0.52$  ), vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.001$   $r = 0.45$  ) ve bel kalça oranı ( $p < 0.01$   $r = 0.22$  ) ile pozitif korelasyon saptandı. Leptin ve fibrinojen arasında ise negatif korelasyon saptandı ( $p < 0.05$   $r = - 0.23$  ). Leptin ile koroner arter hastalığı, lipid parametreleri ile korelasyon saptanmadı. Ancak sigara içenlerde leptin seviyesi ve vücut yağ yüzdesi daha düşük saptandı (  $p < 0.01$  ).

Total kolesterol ile ldl kolesterol ( $p < 0.001$   $r = 0.91$ ) ve trigliserid ( $p < 0.001$   $r = 0.42$  ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Trigliserid ile vücut yağ yüzdesi ( $p < 0.05$   $r = 0.17$  ), vücut kitle indeksi ( $p < 0.05$   $r = 0.21$  ) ve total kolesterol seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Trigliserid ile Hdl kolesterol arasında ise negatif korelasyon vardı ( $p < 0.001$   $r = -0.29$  ). Diabet ve hipertansiyonu olanlarda daha yüksek saptandı.

Ürik asit ile kreatinin (  $p < 0.001$   $r = 0.33$  ), vücut kitle indeksi (  $p < 0.001$   $r = 0.29$  ) ve vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.01$   $r = 0.26$  ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kreatinin ile fibrinojen (  $p < 0.001$   $r = 0.33$  ) ve vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.01$   $r = 0.23$  ) arasında pozitif korelasyon bulundu.

Erkeklerde sigara içenlerde leptin düzeyi ve vücut yağ yüzdesi daha düşük bulunurken koroner arter hastalığı belirgin olarak daha fazla görülmekte idi. Sigara içenlerde lipid parametreleri ve fibrinojen düzeyi arasında bağlantı bulunamadı.

KADINLARDA vücut kitle indeksi ile vücut yağ yüzdesi pozitif korele bulundu (  $p < 0.001$   $r = 0.85$  ). Kadınlarda bel /kalça oranı , trigliserid ve ürik asit arasında korelasyon bulunmadı. Yine erkeklerdeki gibi koroner arter hastalığı ile de korelasyon saptanmadı.

Leptin vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.01$   $r = 0.39$  ) ve vücut kitle indeksi (  $p < 0.05$   $r = 0.37$  ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Erkeklerden farklı olarak bel/ kalça oranı ve fibrinojen arasında korelasyon yoktu. Koroner arter hastalığı ve lipid parametreleri arasında da korelasyon bulunamadı.

Bel / kalça oranı ile kreatinin (  $p < 0.01$   $r = - 0.42$  ) negatif korele iken fibrinojen, ürik asit ve leptin arasında ilişki saptanmadı.

Total kolesterol ile ldl kolesterol arasında pozitif korelasyon vardı ( $p < 0.001$   $r = 0.96$  )

Hdl kolesterol ile trigliserid arasında negatif korelasyon vardı ( $p < 0.05$   $r = -0.29$ )

TOTALDE de vücut kitle indeksi ile vücut yağ yüzdesi korele idi ( $p < 0.001$   $r = 0.73$ )

Vücut yağ yüzdesi ile Bel/kalça oranı negatif korelasyon saptandı ( $p < 0.01$   $r = -0.22$ )

Leptin ile vücut kitle indeksi ( $p < 0.001$   $r = 0.42$ ), vücut yağ yüzdesi ( $p < 0.001$   $r = 0.51$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Fibrinojen ( $p < 0.001$   $r = -0.21$  ve bel/kalça oranı ( $p < 0.05$   $r = -0.19$ ) ile negatif korelasyon vardı). Koroner arter hastalığı ve lipid parametreleri ile korelasyon yoktu.

Bel/kalça oranı ile vücut yağ yüzdesi ( $p < 0.01$   $r = -0.22$ ), Hdl kolesterol ( $p < 0.05$   $r = -0.15$ ) ve leptin ( $p < 0.05$   $r = -0.19$ ) arasında negatif korelasyon vardı. Bel/kalça ile fibrinojen ( $p < 0.05$   $r = 0.16$ ) ve ürik asit ( $p < 0.05$   $r = 0.17$ ) arasında pozitif korelasyon vardı.

Trigliserid ile total kolesterol pozitif korele ( $p < 0.001$   $r = 0.31$ ), hdl kolesterol ile negatif korele idi ( $p < 0.001$   $r = -0.29$ ). Total kolesterol ile hdl kolesterol ( $p < 0.01$   $r = 0.2$ ), Ldl kolesterol ( $p < 0.001$   $r = 0.93$ ) ve trigliserid ( $p < 0.001$   $r = 0.31$ ) arasında pozitif korelasyon vardı de total kolesterol korele idi ( $p < 0.001$   $r = 0.31$ ). Hdl kole. ile bel/ kalça oranı ( $p < 0.05$   $r = -0.15$ ),

Fibrinojen ( $p < 0.05$   $r = -0.16$ ) ve trigliserid ( $p < 0.001$   $r = -0.29$ ) arasında negatif korelasyon vardı. Fibrinojen ile bko ( $p < 0.05$   $r = 0.16$ ), ürik asit ( $p < 0.05$   $r = 0.16$ ), kreatinin ( $p < 0.001$   $r = 0.25$ ) ile pozitif korele, hdl ( $p < 0.05$   $r = -0.18$ ) ile negatif korele idi.



Ürik asit ile creatinin (  $p < 0.001$   $r = 0.21$  ) bel kalça (  $p < 0.05$   $r = 0.17$  ) ve fibrinojen (  $p < 0.05$   $r = 0.16$  ) pozitif korele.

Creatinin ile bko (  $p < 0.01$   $r = 0.22$  ) pozitif korele. Vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.001$   $r = -0.23$  ) ve hdl kole.(  $p < 0.05$   $r = -0.15$  ) ile negatif korelasyon vardı.

Koroner arter hastalığı ile leptin , vki, % vücut yağı, ve bko arasında korelasyon bulunamazken total kolesterolü  $209,79 \pm 46,76$  mg /dl , ldl düzeyi  $137,61 \pm 38,48$  mg/dl ve fibrinojen düzeyi  $3,53 \pm 1.26$  üzerinde olanlarda , sigara içenlerde koroner arter hastalığı riski belirgin olarak artmaktaydı.

**Tablo 1: Verilerin ortalama ve standart sapma değerleri**

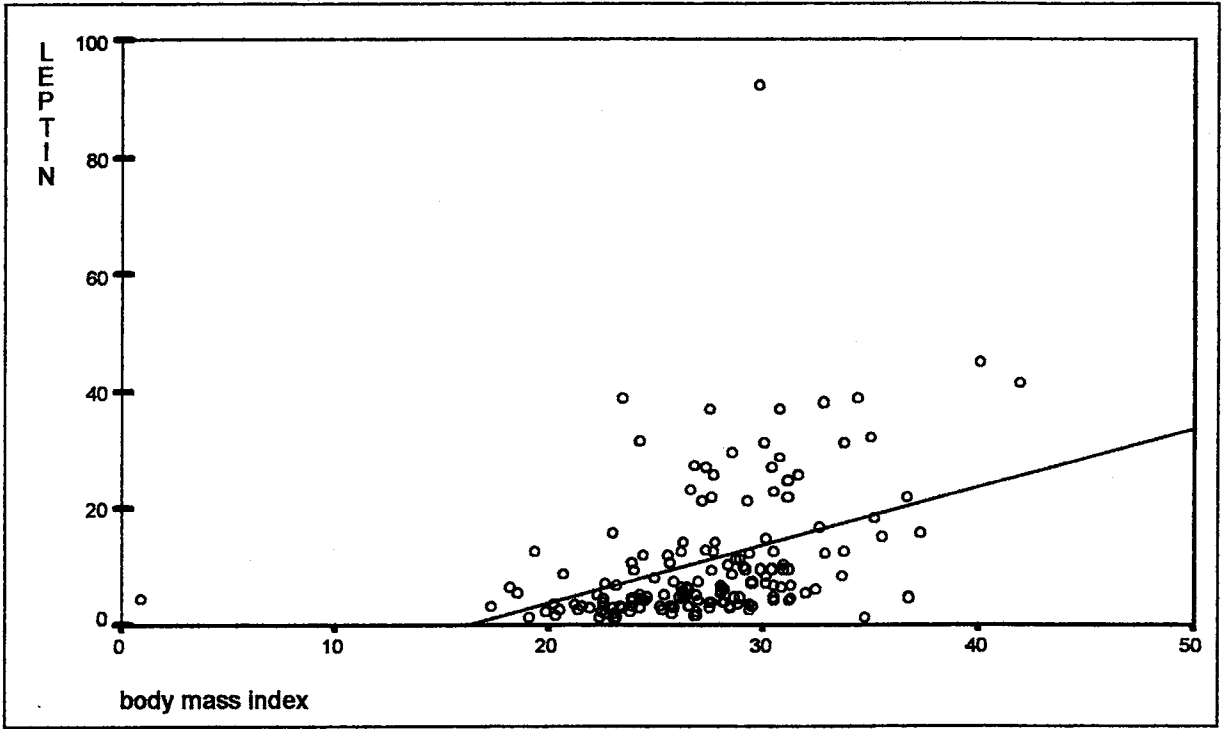
|                                                              | TOTALDE<br>ORTALAMA+<br>SD<br>N=165 | ERKEK<br>ORTALAMA+SD<br>N=121 | KADIN<br>ORTALAMA+SD<br>N=44 | P DEğERİ |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------|
| YAŞ                                                          | 55,06±10,97                         | 54,76±10,99                   | 55,86±11,02                  | P> 0.05  |
| BOY (METRE)                                                  | 1,65±0,09                           | 1,69±0,06                     | 1,53±0,06                    | P< 0.001 |
| KİLO (KİLOGRAM)                                              | 74,69±11,94                         | 76,75±10,97                   | 69,01±12,79                  | P< 0.001 |
| BODY MASS INDEX<br>( kg/m <sup>2</sup> )                     | 27,39±4,23                          | 26,7±3,47                     | 29,2±5,46                    | P< 0.001 |
| BODY FAT STATE<br>( % )                                      | 31,29±6,28                          | 28,59±4,36                    | 38,73±4,49                   | P< 0.001 |
| BEL/KALÇA ORANI                                              | 0,94±0,1                            | 0,97±0,1                      | 0,87±0,07                    | P< 0.001 |
| AKŞ<br>( 60 -110 mg/dl )                                     | 101,4±34,89                         | 98,03±34,12                   | 110,68±35,67                 | P> 0.05  |
| ÜRE<br>( 10 - 50 mg/dl )                                     | 38,54±16,67                         | 39,48±16,58                   | 35,95±16,84                  | P> 0.05  |
| Ü. ASİT<br>( 2.4 -7.0 mg/dl )                                | 6,45±1,87                           | 6,74±1,81                     | 5,64±1,83                    | P> 0.05  |
| CRE<br>( 0.6 - 1.3 mg/dl )                                   | 1,13±0,39                           | 1,18±0,36                     | 0,99±0,44                    | P> 0.05  |
| LEPTİN<br>( kadın 7.4 ± 3.7 µg/l)<br>( erkek 3.8 ± 1.8 µg/l) | 10,75±11,75                         | 7,45±7,14                     | 19,95±16,44                  | P< 0.001 |
| T. KOLESTEROL<br>( 112 - 200 mg/dl )                         | 203,61±48,92                        | 200,9±48,04                   | 211,09±51,11                 | P> 0.05  |
| HDL KOLESTEROL<br>( 35 - 65 mg/dl )                          | 40,43±10,01                         | 38,77±9,31                    | 44,97±10,55                  | P< 0.001 |
| LDL KOLESTEROL<br>( 60 - 130 mg/dl )                         | 130,85±42,64                        | 128,78±40,23                  | 136,53±48,7                  | P> 0.05  |
| TRİGLİSERİD<br>( 50 - 200 mg/dl )                            | 162,79±97,82                        | 167,47±106,42                 | 149,9±68,27                  | P> 0.05  |
| FİBRİNOJEN<br>( 1.8 -3.5 gr/lt )                             | 3,37±1,25                           | 3,46±1,28                     | 3,11±1,14                    | P> 0.05  |

**TABLO 2** Risk faktörleri açısından anemnez sorgulanmasında kadın ve erkek değerleri

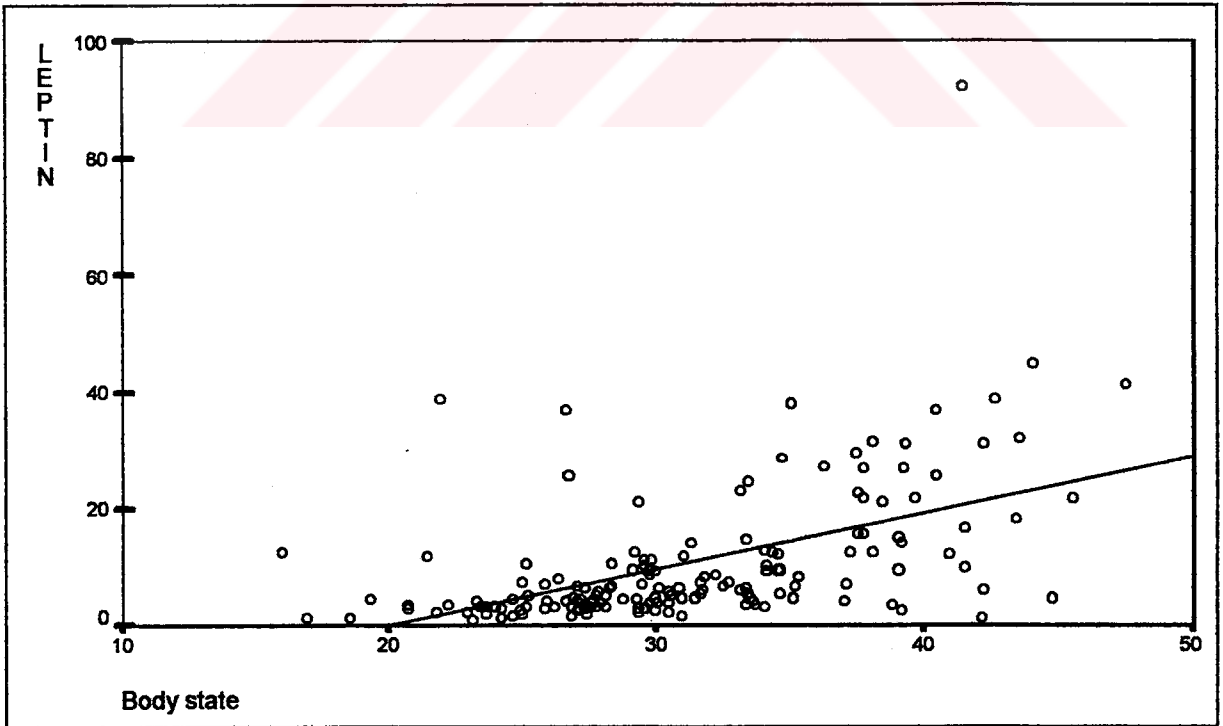
| DM              |                  | HT              |                 | KAH             |                 | AO              |                  | SİGARA          |             |              |
|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------|--------------|
| Var             | Yok              | Var             | Yok             | Var             | Yok             | Var             | Yok              | İçiyor          | İçmiyor     | Bırakmı<br>ş |
| 11<br>9.1<br>%  | 110<br>90.9<br>% | 50<br>41.3<br>% | 71<br>58.7<br>% | 51<br>42.1<br>% | 70<br>57.9<br>% | 35<br>28.9<br>% | 86<br>71.1<br>%  | 53<br>43.8%     | 53<br>43.8% | 15<br>12.4%  |
| 12<br>27.3<br>% | 32<br>72.7<br>%  | 26<br>59.1<br>% | 18<br>40.9<br>% | 18<br>40.9<br>% | 26<br>59.1<br>% | 12<br>27.3<br>% | 32<br>72.7<br>%  | 3<br>6.8%       | 41<br>93.2% | –            |
| 23<br>13.9<br>% | 142<br>86.1<br>% | 76<br>46.1<br>% | 89<br>53.9<br>% | 69<br>41.8<br>% | 96<br>58.2<br>% | 47<br>28.5<br>% | 118<br>71.5<br>% | 56<br>33.9<br>% | 94<br>57.0% | 15<br>9.1%   |

**Tablo 3:** Cinsiyetlere göre koroner anjiyografi sonuçları

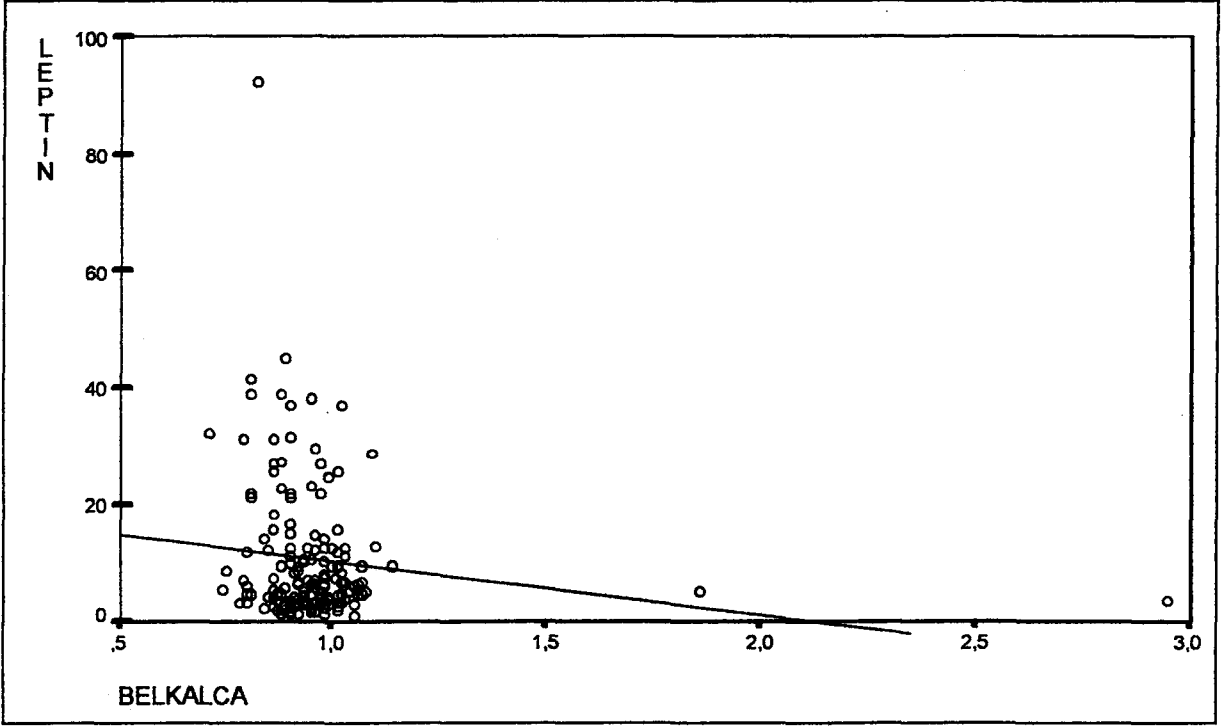
|               | KAG         |              |
|---------------|-------------|--------------|
|               | Normal      | Patolojik    |
| <b>Erkek</b>  | 27<br>22.3% | 94<br>77.7%  |
| <b>Kadın</b>  | 20<br>47.6% | 22<br>52.4%  |
| <b>Toplam</b> | 47<br>28.8% | 116<br>71.2% |



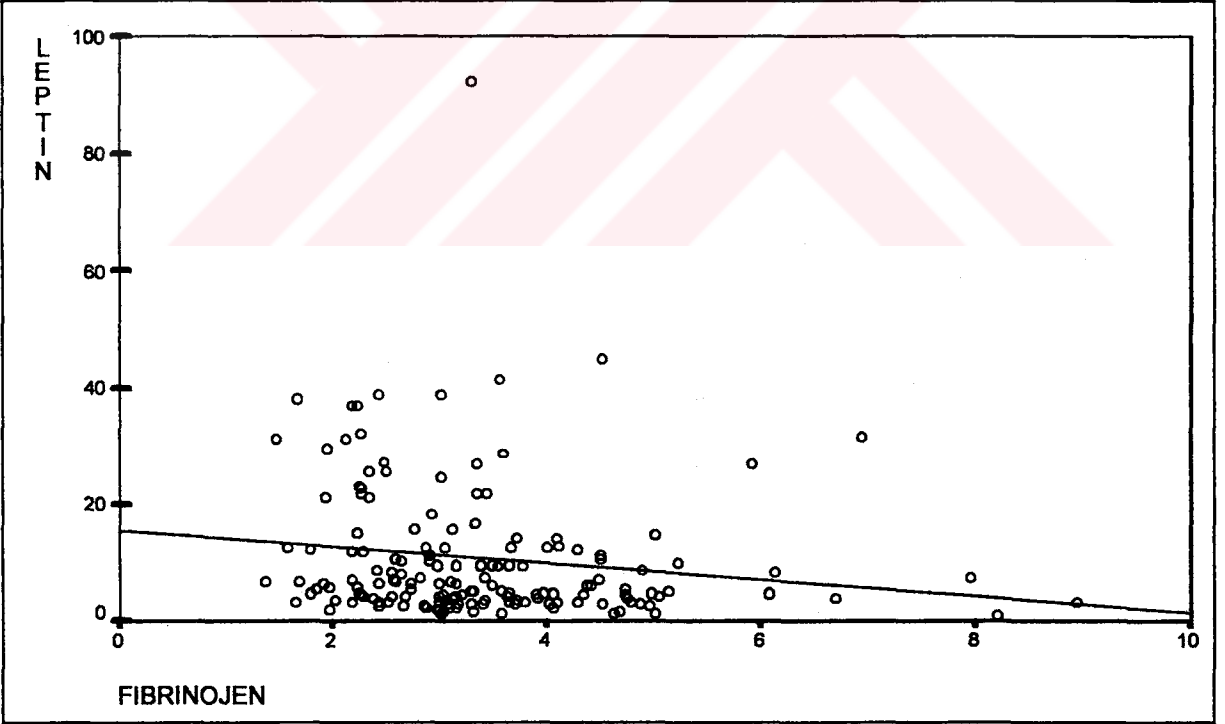
**ŞEKİL 1 .Vücut kitle indeksi ve Leptin arasındaki korelasyon.  $p<0.001$   $r=0.42$**



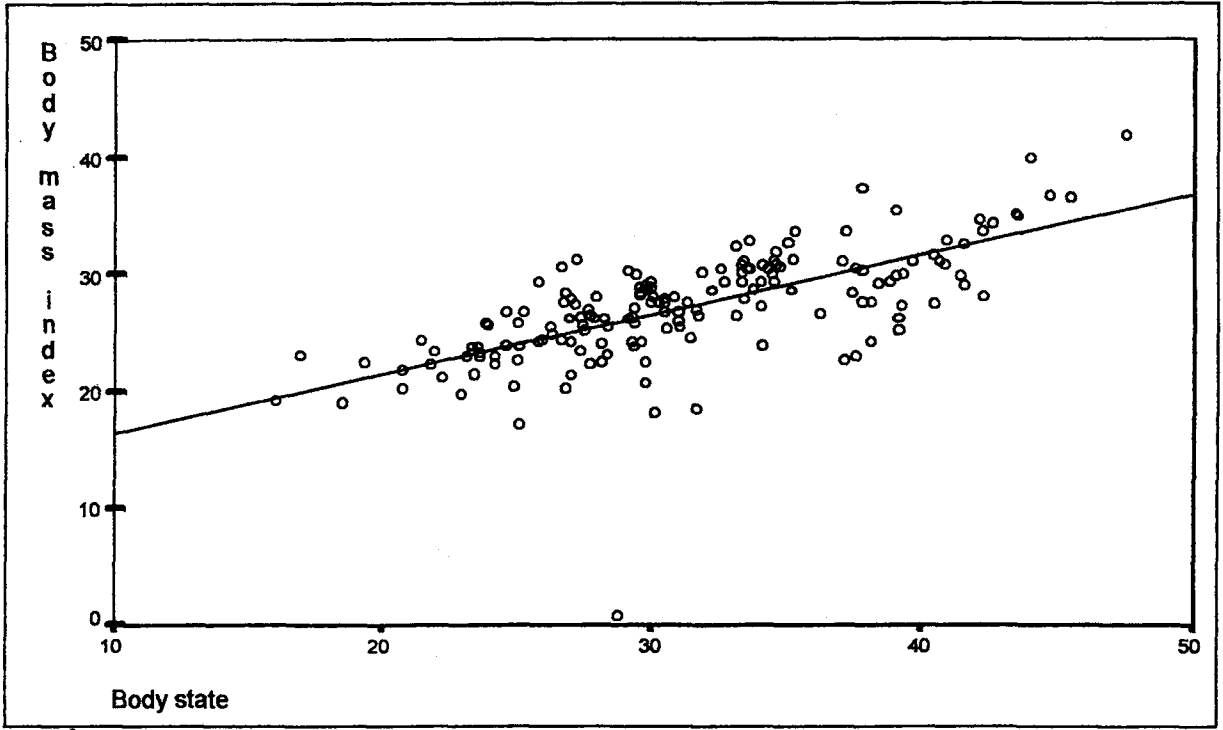
**ŞEKİL 2. Vücut yağ yüzdesi (% body fat state ) ile leptin ilişkisi  $P<0.001$   $R=0.39$**



**ŞEKİL 3:** Belkalça oranı ile leptin ilişkisi.  $P < 0.05$   $R = -0.19$

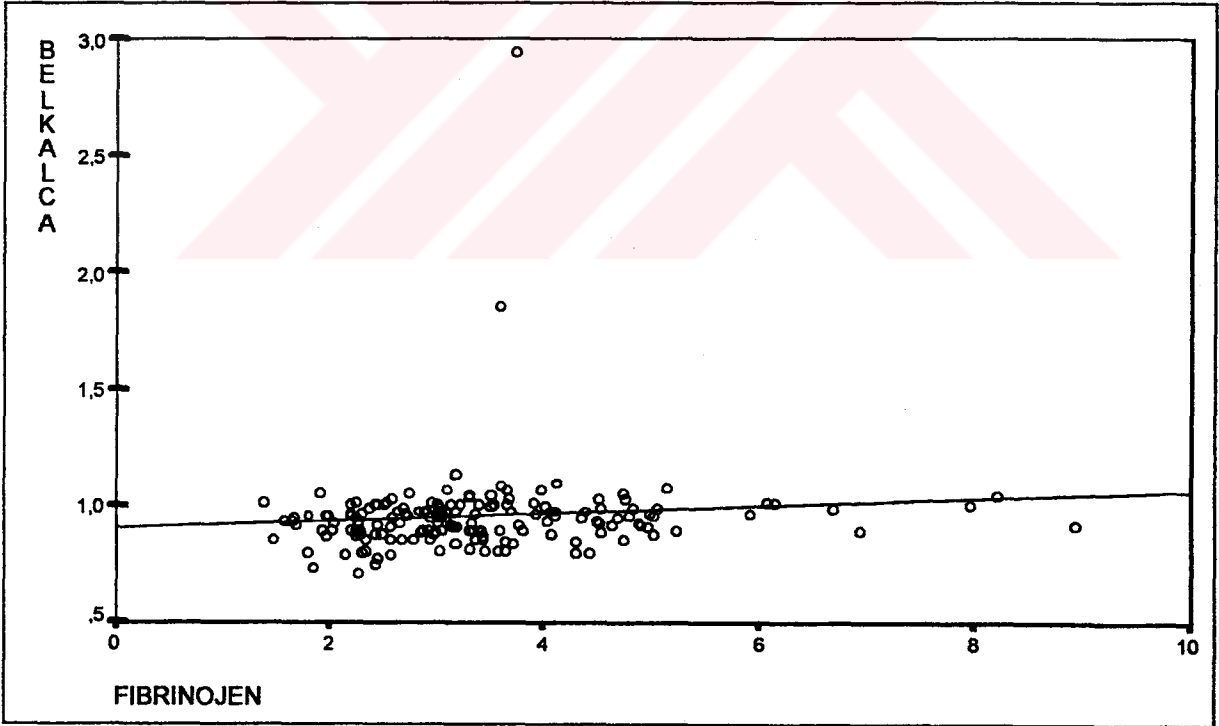


**ŞEKİL 4:** Fibrinogen ile leptin ilişkisi.  $P < 0.001$   $R = -0.21$

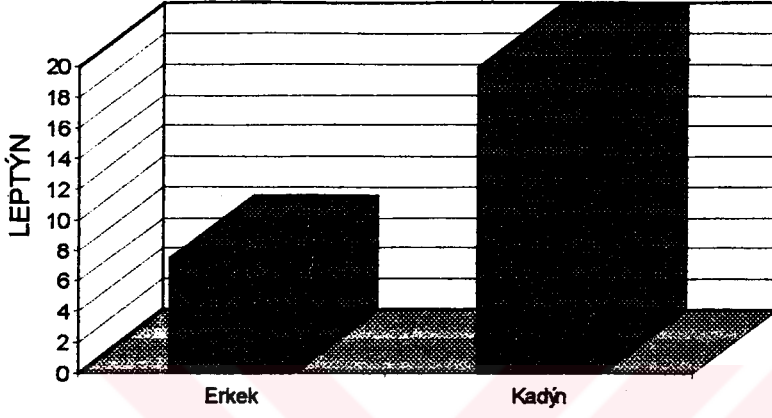


**ŞEKİL 5.** Vücut Kitle İndeksi ve Vücut Yağ Yüzdesi arasındaki ilişki

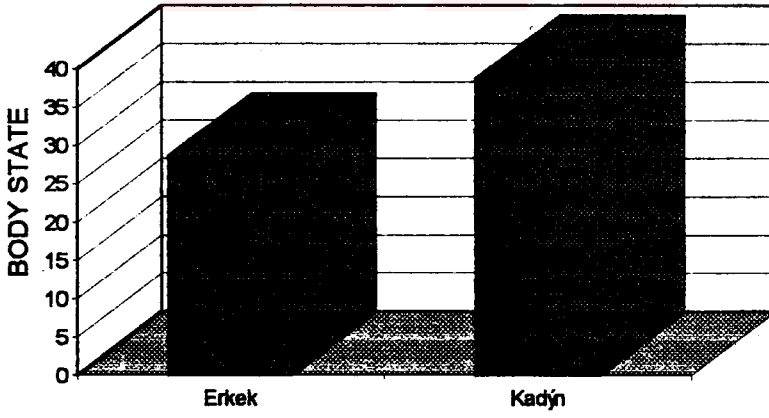
$P < 0.001$   $R = 0.73$



**ŞEKİL 6.** Bel Kalça Oranı ve fibrinojen arasındaki ilişki.  $P < 0.05$   $R = 0.16$

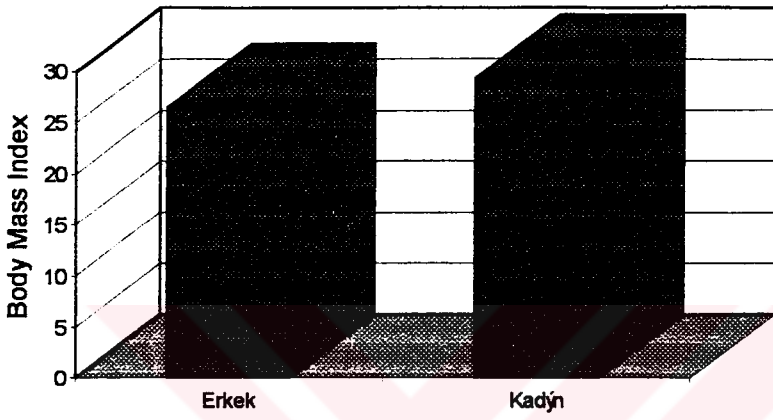


**ŞEKİL 7.** Kadın ve erkeklerdeki leptin düzeyi (mikro gr/ dl).  $P < 0.001$

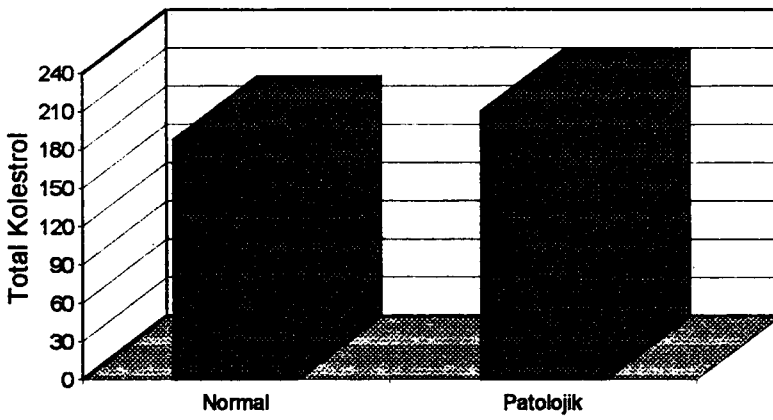


**ŞEKİL 8.** Kadın ve erkeklerde % vücut yağ yüzdesi ( % Body fat state ).

$P < 0.001$

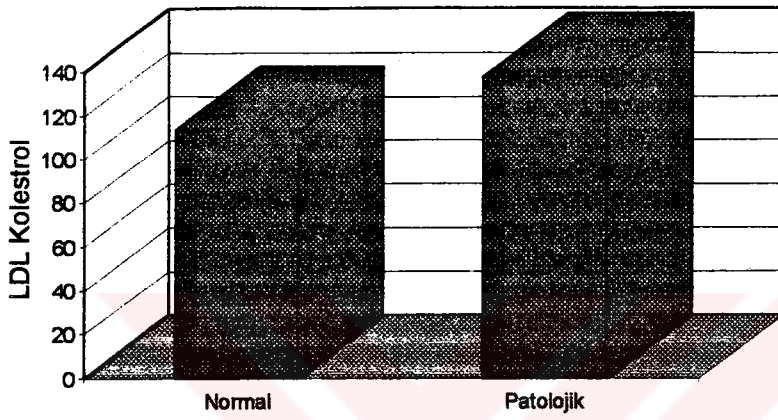


**Şekil 9.** Cinsiyete göre Vücut kitle indeksi değerleri  $p < 0.001$

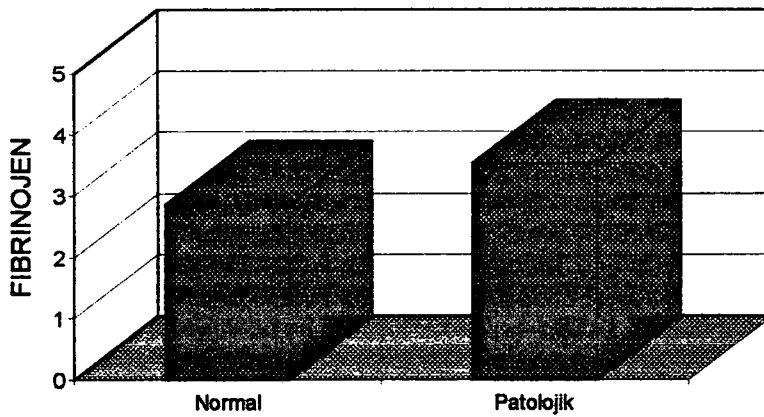


**Şekil 10.** Koroner anjiyografisi normal ve patolojik olan hastaların ortalama kolesterol değerleri ( mg/dl)

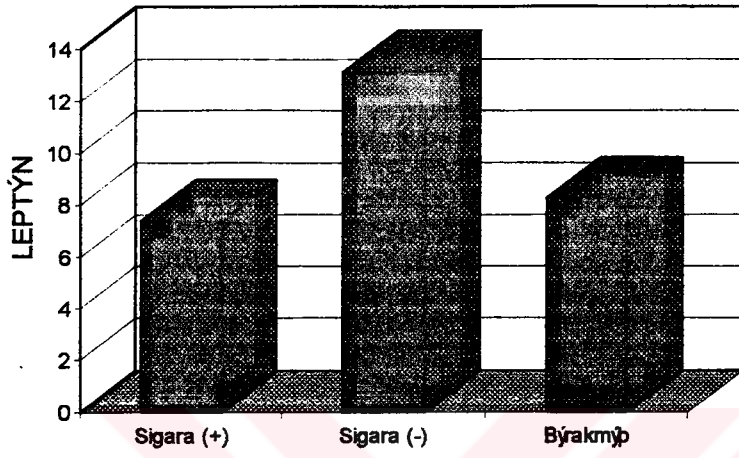




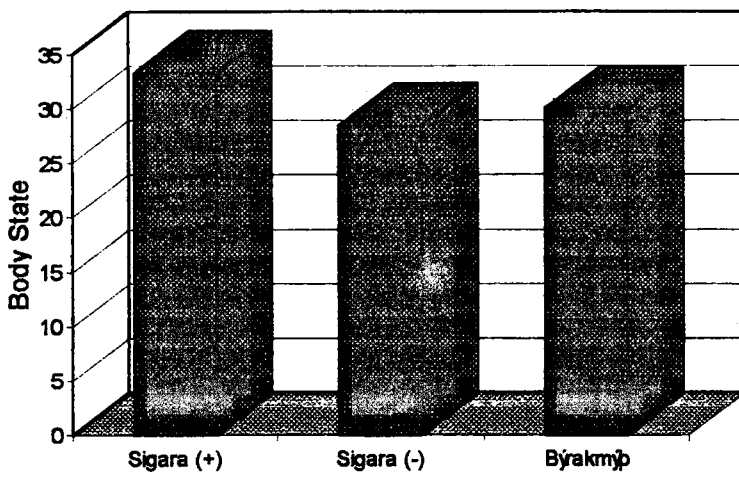
**Şekil 11.** Koroner anjiyografisi normal ve patolojik olan hastalarda ortalama LDL kolesterol değerleri ( mg/dl)



**şekil 12.** Koroner anjiyografisi normal ve patolojik olan hastalarda ortalama fibrinojen değerleri ( gr/l)



**Şekil 13.** Leptin sigara ilişkisi  $p<0.01$



**Şekil 14.** Sigara ve vücut yağ yüzdesi ilişkisi  $p<0.01$

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmayı planlarken amacımız; koroner arter hastalığı , en önemli modifiye edilebilir risk faktörü olan hiperlipidemi ve obezite ile obezite gen ürünü olan leptin arasındaki ilişkiyi araştırmaktı. Çalışma da elde ettiğimiz verilerin çoğu klasik bilgilerle uyumlu idi. Leptin ile koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Yalnızca sigara ile leptin arasında negatif korelasyon saptandı.

Hasta grubumuzun çoğu erkeklerden oluşmaktaydı. Benzer yaş grubu olmasına rağmen koroner arter hastalığı erkeklerde daha çok saptandı. Bu da risk faktörü olarak erkek cinsiyetin, koroner arter hastalığını arttırması ile uyumlu idi (8). Erkeklerde koroner anjiyografi %77.7 pozitifken kadınlarda bu oran %52.4 tespit edildi. Framingham heart study sonuçlarına göre erkeklerde kadınlara göre koroner arter hastalığı insidansı iki kat daha yüksek saptanmıştı. Koroner arter hastalığı riski erkeklerde on yıl daha erken başlamaktadır. Ancak kadınlarda menapoz ile birlikte insidansı hızla artmaktadır. Kadınlarda da benzer modifiye edilebilir risk faktörleri vardır. Fakat DM varlığı, kadınlarda riski erkeklere göre daha fazla artırdığı saptanmıştır. Bizim vaka grubumuzda da kadınlarda daha fazla oranda ek hastalık mevcuttu. Koroner anjiyografi yapılmak üzere KAH şüphesiyle servise kabul edilen kadın hastaların %27.3 DM ve %59.1 HT var iken erkeklerin %9.1 DM ,%41.3 de HT mevcuttu. Framingham çalışmasında DM lu kadınlarada risk artışını TRG yüksekliği ve HDL kol. Düşüklüğü ile ilgili

3 kat daha yüksek bulunmuştur. Vücut yağ yüzdesine göre düzeltmeler yapıldıktan sonra bile leptinin kadınlardaki yüksekliği devam etmekteydi. Literatürle uyumlu olarak saptanan seksüel farklılık, seks hormonları veya farklı vücut yağ dağılımı ile açıklanamıyordu. Kadınlarda leptinin lipostatik etkisine karşı rezistans olabilir (62). San antonio Heart studyde Premenopozal ve post menopozal kadınlarda estrogen seviyesinin değişmesine rağmen leptin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır (63). Ayrıca leptin subkutan yağ dokusundan daha çok salınmakta ancak vücut yağ dağılımının değişmesi bazal leptin düzeyini değiştirmemektedir.

Bizim çalışmamızda leptin ile KAH ve lipid profili arasında bir ilişki saptanamadı. Daha öncede bahsedildiği gibi leptin ve vücut yağ yüzdesi, vücut kitle indeksi ve bel kalça oranı arasında korelasyon klasik bilgiler doğrultusunda çıktı.

Fibrinojen düzeyi ile leptin arasında zayıf negatif korelasyon mevcuttur ( $p<0.05$   $r=-0.23$ ). Şimdiye kadar taradığımız literatürlerde bu konuyla ilgili bir veriye rastlayamadık. Yalnızca plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeyiyle kuvvetli bir korelasyon varlığını gösteren yayın mevcut (49). Fakat bu da çalışmamızdaki negatif korelasyonu açıklamamaktadır.. Bu konu daha ileri çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Sonuç olarak; enerji metabolizmasının düzenleyicisi ve obez gen ürünü olan leptin ile koroner arter hastalığı ve modifiye edilebilir risk faktörleri arasındaki ilişki varlığı saptanmadı. Sigara ile negatif korelasyon , obezite göstergesi olan body fat state ve BMI ile pozitif korelasyon saptandı. Koroner arter hastalığı ve lipid profiliyle herhangi bir korelasyon saptanamadı. Koroner arter hastalığı ve risk faktörlerinin leptin ile ilişkisinin

olabileceği belirtilmiştir . Bizim Hasta gurubumuzda da DM hasta gurubunda TRG düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek saptandı; HDL kol arasında fark saptanmadı. Ek hastalıklar açısından HDL kol açısından fark bulunamazken cinsiyet açısından kadınlarda HDL kol erkeklerden daha yüksek saptandı istatistiki olarak da anlamlı idi. .Kadınlarda hdl kol  $44.97 \pm 10.55$  mg/\*dl erkeklerde  $38.77 \pm 9.31$  mg /dl idi  $p < .0001$  idi. Diger lipid parametreleri bakımından cinsiyet farklılığı yoktu. Burada ,Yüksek HDL'nin, kadınlarda koruyucu etkisi olabilir.

Sigara , modifiye edilebilir önemli risk faktörlerinden biridir. Bizim çalışmamızda erkeklerde sigara içme oranı belirgin olarak yüksekti (%43.8-%6.8 ). Ayrıca sigara içenlerde KAH belirgin olarak yüksekti. Sigara içenlerin %83.9 unda KAH + idi. Sigara içindeki toksik maddelerle trombozu, ateroskleroza, LDL'yi, fibrinojeni artırmakta ve koroner vazospazma neden olarak kah riskini artırmaktadır (12) Sigara içenlerde lipid parametreleri ve fibrinojen yönünden fark bulunmazken gerek vücut yağ yüzdesi (  $p < 0.001$ ) gerekse leptin seviyesi( $p < 0.01$ ) daha düşük saptandı. Bu da sigara içenlerdeki total yağ kitlesinin düşük olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca literatürlerde sigara içenlerde , içmeyenlere göre leptin duyarlılığının arttığı saptanmıştı (61),

Şimdiye kadar yapılan yayınlarda leptin ile vücut yağ kitlesi> vücut kitle indeksi > bel kalça oranları arasında ilişki varlığı tespit edilmiştir (21-22) Vücut enerji balansının bir göstergesi olan leptinin vücut yağ kitlesi göstergeleri ile bu yakın ilişki şaşırtıcı değildir. Bizim çalışmamızda, kadınlarda gerek vücut yağ yüzdesi ve gerekse leptin erkeklere göre yaklaşık

olup olmadığı ,daha geniş vaka gruplarında ve obez nonobez vakalar seçilerek yapılacak olan kontrollü prospektif çalışmalar ile daha kesin yargılara varılabilir.



## ÖZET

Obes gen ürünü olan leptin, vücut yağ yüzdesi yüksek olanlarda daha yüksek saptandı. Kadınlarda erkeklere göre seviyesi daha yüksek bulundu. Literatürlerle uyumlu olarak sigara içenlerde leptin seviyesi daha düşüktü. Literatürden farklı olarak fibrinojen ile leptin arasında zayıf negatif korelasyon saptandı. Ancak koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Kesin verilerin elde edilmesi için, daha geniş ve obes -nonobes hastalar arasında yapılacak çalışmalara gerek vardır.



## KAYNAKLAR

- 1- Eugene Braunwald, Heart Disease 5<sup>th</sup> edition, 1996, chapter 35
- 2- American Heart Association : Heart and stroke facts, statistical supplement, 1994
- 3- Onat A. Ve ark. TEK HARF ÇALIŞMASI, eylül 1996
- 4- Onat A. Ve ark. Koroner kalp hastalıklarından korunma ve tedaviye ilişkin ulusal kılavuz. Türk Kardiyoloji Derneği 1996.
- 5- Zhang Y, Proence R, Maffer M, Barene M, Leopold L & Friedman JM, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425 - 432
- 6- Robert W. Mahley. Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi MSD Inc. İstanbul, 1993.
- 7- Stamler J. Epidemiology, established major risk factors and the primary prevention of coronary heart disease. Cardiology , cardiovascular disease , Philadelphia.PA ; 1994; 1-41
- 8- Levy D. et al. Framingham Heart study. N. Eng. J. Med 1990; 322: 1561-66
- 9- Kannel W. Et al.: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease, The Framingham Study. Diabetes care 2: 120, 1979
- 10- Hubert H. B. Et al.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participant in the Framingham Heart Study. Circulation 67: 968, 1983



- 11- Freedman b. S. Et al.: Body fat distribution and male / female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 81: 1488, 1990
- 12- Sugiishi M. And takatsu F. : Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 87: 76, 1993
- 13- Mccall, M. R. Et al.: Modification of Lcat activity and HDL structure. *Atheroscleros. Thromb.* 14: 248-1994
- 14- Kannel W. B. Et al.: Diabetes , fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham experience. *Am. Heart J.* 1990; 120, 672-76
- 15- Stolar M W. Atherosclerosis in diabetes. *Metabolism* 1988, 37.p1-9
- 16- Bainten D. Et al. Plasma trigliserid and high density lipoprotein , cholesterol as predictors of ischemic heart disease in Britain men. *Br. Heart J.* 1992; 68: 60-66
- 17- Kaprio, J. Et al.: Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease . *Circulation* 87: 196, 1993
- 18- Heinrich J.: Fibrinogen and factor 8 in the prediction of coronary risk: Result from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler. Thromb.* 14: 54, 1994
- 19- Hamstein A. Et al : Plasminogn activator inhibitor in plasma; Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 2, 3, 1987
- 20- Madhur K Sinha. Human leptin: the hormon of adipose tissue. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136 -: 461 - 464
- 21- Condizine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stepheris TW, Ncy NR et al. Serum immunoreactive leptin concentratin in normal weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 1996; 42: 942 - 946

- 22- Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell* 1992; 69: 217 - 220
- 23- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW; Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455 - 1462
- 24- Misra A, Garg A, Leptin, It's receptor and obesity. *Journal of Investigative Medicine* 1996; 44: 540 - 548
- 25- Considine RV, Canoidine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphisym and absence of the db/db mouse and fa/fa fat mutations. *Diabetes* 1996; 45: 992 - 994
- 26- Meyer C. et al: Role of the kidney in human lepin metabolism. *Am. J. phsysc.* 1997 nov. 273 (5 pt 1) E903-7
- 27- Maffei M, Halnas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. Leptin levels in human and ob RNA in obese and weight - reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; 1: 1155-1161
- 28- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymafield SB, Gallagher D, Chu FL. Effects of gender body composition and menapause on plasma concentrations of leptin. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 3424 - 3427
- 29- Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JP. Serum leptin in children with obesity; Relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201 - 203
- 30- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV,. Leptin plasma levels in normal children and adolescents and those with eating disorders. The 5.th Joint Meeting of the European Society for Pediatric

Endocrinology and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. June 22 - 26, 1997, Stocholm Sweden

- 31- Klein S, Coppack SW, Mohammed Ali V, Laund M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984 - 987
- 32- Caro JF, Kolaczynsy JV, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Sinha MK et al. Decreased cererospinal fluid / serum leptin ratio in obesity a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159 - 161
- 33- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte Djr. Cerebrospinal fluid leptin levels relationship to plasma levels and to adiposty in humans. *Nature Medicine* 1996; 2: 589 - 593
- 34- Van Cauter E, Turek FW. Endocrine and other biological rhytms. In *Endocrinology*. Pp 2487 - 2548. Ed Lj Degroot , Philadelphia WB Saunder Co. 1995
- 35- Clemmons DR. Insulin like growth factor binding proteins: Role in regulation IGF physiolgy. *Journal of Developmental Physiology* 1991; 15 : 105 - 110
- 36- Symons J, Wood NC, Di Giovine FS, Duff G. Soluble IL-2 receptors in rheumatid arthritis: Correlation with disease activity. IL-1 and IL-2 inhibition. *J. of Immunology* 1998; 141: 2612 - 2618
- 37- Daughaday LH, Growth hormone, insulin like growth factors and acromegaly in endocrinology. Pp: 323 -329, Ed. Lj Degroot, Philadelphia WB Saunders Co. 1995

- 38- Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunars A, Stephens TW, Marco C et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Inv.* 1996; 97: 1344 -1347
- 39- Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: A mini-review hormone research 1990; 34:45- 53
- 40- Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro J. Entertainment of the diurnal variation in plasma levels. *Obesity Research* 1996 4 ( suppl 1 ) 38s (abstract )
- 41- Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Ykijarvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patient with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993 - 996
- 42- Ultrainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Ykijarvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h. in normal subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1364 - 1366
- 43- Kolaczynski Jw , Nyce MR, Considine RW, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans. *Stu dies invivo and invitro . Diabetes* 1996; 45: 699 -701
- 44- Laughlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in woman athletes: Absence of a diurnal rhythm with amenorhea. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism* 1997; 82 : 318 - 321
- 45- Sinha MK, Opentanova J, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Becker GW et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation - studies in lean and obese subjects and during short- term fasting. *J. Clin. Inv.* 1996; 98: 1277 -1282

- 46- Lee GH, Proenca R, Montes JM, Carroll KM, Darwishzadeh JG, Lee JJ et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635
- 47- Johannes B. et al.: Leptin is related to trygliseride levels, independetly of gender, BMI, waist circumference and insulin. *Diabetes* 1997 May 46(5) 860-7
- 48- Sierra R. et al.: fat hormon may spur blood vessel growth. *Science* 1998; 281: 1582, 1683-85
- 49- Mayasuki H. et al.: Leptin increases Plasminogen activator inhibitor-1 production in human vascular smooth muscle cell. *Diabetes* 1997 May 46(5) 860-7
- 50- William G. H. et al.: Sympatetic and Cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* Vol 30, No 3, Part 2 September 1997, p619-23.
- 51- Houseknecht KL, Mantzonos CS, Kuliwat R, Hadro E, Flier JF, Kahn BB, Evidence of Leptin binding to proteins in serum of rodents and humans modlation with obesity. *Diabetes* 1996;45: 1638- 1643
- 52- Bjarnason R, Bogussewski M, Dahlgren J, Gelandar L, Kristrom B. Leptin levels are strongly correlated with those of GH binding protein in propubertal children. *Eur. J. Endocrinology*. 1997 Jul;137(1):68-73
- 53- Grunfeld C, Pang M, Judy K, et al. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endoc. And Met.* 1996;81(12) : 4342-4345
- 54- Saladin R, De Vos P, Guerro- Millo M, et al. Transient increase in obese gen expression after food intake of insulin administration. *Nature* 1995;377:527-529

- 55- Cusin I, Sainsburg A, Doyle P, Rohner- Jeanrenaud F, Jeanrenaud B,  
The obgene and insulin: A relationship leading to clues to the  
understanding of obesity. *Diabeties* 1995;44:1467 -1470
- 56- Mac Dougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression  
of the obese gene product (Leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1  
adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995;92:9034-9037
- 57- Da Gogo -Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers j, Landt M. Plasma  
leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans.  
*Diabetes* 1996;45:695-698
- 58- Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects  
of insulin on leptin production in humans: Studies in-vivo and in-vitro.  
*Diabetes* 1996;45:699-701
- 59- Cizza G, Lotsikas AJ, Licinio J, Gold PW, Chrousos GP. Plasma leptin  
levels do not change in patients with cushing's disease shortly after  
correction of hypercortisolism. *J. Clin. Endoc. Metab.* 1997(Aug);82  
(8):2747-2750
- 60- Masuzaki H., Ogowa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka J, Hiraoka J,  
Yasuno A, Nishimura H, Yoshimaza Y, Nishi J, Nakao K. Glucocorticoid  
regulation of leptin synthesis and secretion in humans: Elevated plasma  
leptin levels in Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endoc. Met.*  
1997;82(8);2542-2547
- 61- Walley D. et al.: Serum leptin levels in cigarette smokers. Comment on:  
*Ann. Epidemiol.* 1997 Feb, 7 (2) 79-80

- 62- Mohammed F. Saad et al.: Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. Journal of clinical Endocrinology and metabolism 1997 vol.82, no.2, p 579-589
- 63- Leptin concentrations in women in the San Antoni Heart Study . Effect of menapousal status and postmenapousal hormon replacement therapy. Am. J. Epidemiol Oct. 1. 1997 146 (7) p 581-585

