

## KORONER ARTER HASTALIĞI BULUNAN OBEZ HASTALARDA ADİPOR1, ADİPOR2 VE ADİPOQ GENETİK VARYASYONLARIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Cem Başaran<sup>1</sup>, Faruk Çelik<sup>1</sup>, Serdar Akgün<sup>2</sup>, Osman Fazlıoğulları<sup>1</sup>, Nur Gökçe Çetiner<sup>1</sup>, İlhan Yaylım<sup>1</sup>, Ümit Zeybek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE Moleküler Tıp AD

<sup>2</sup> Özel Bahçelievler Medicana Hastanesi

### ÖZET

Amaç: Obezite, son yıllarda dünya çapında en büyük sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir ve insidansı gittikçe artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara erişkinlerin %33'ünün, çocuk ve gençlerin ise %20-27'sinin obez olduğunu göstermektedir. Türkiye'deki prevalansı %22,3 olarak bulunmuştur. Oran kadınlarda %29,9, erkeklerde ise %12,9 olarak gösterilmiştir Aterosklerotik kalp hastalığı, koroner kalp hastalığı yada iskemik kalp hastalığı olarak ta bilinen koroner arter hastalığı kalp hastalığının en sık görülen şeklidir. Hastalığın temel sebebi kalbi besleyen damarların iç duvarında plakların oluşması ve oluşan bu plaklar sayesinde damar lümeninin daralarak kalbe giden kan miktarının azalmasıdır. Risk faktörleri arasında plazma kolesterol düzeylerinde artış, hipertansiyon, diyabet, obezite, insulin direnci, hiperinsulinemi, sigara kullanımı, hiperfibrinojenemi, yaş, erkek cinsiyeti yer almaktadır.

Adiponektin, gen transkript-1 (apM1) gen bölgesinde kodlanan, 244 aminoasit içeren, bir glikoproteindir. Beyaz yağ dokusu, özellikle de visceral yağ dokusundan salgılanır. Plazmada kollajen I, III, V 'e bağlanır. Adiponektin glukoz regülasyonu ve yağ asidi katabolizması gibi bir çok metabolik süreci düzenleyen protein yapıda bir hormondur. Tez çalışmamızda

ADİPOR1, ADİPOR2 VE ADİPOQ gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi ve hastalığa olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem. Çalışmamızda ADİPOR1, ADİPOR2 VE ADİPOQ Gen Polimorfizmine uygun protokolle PZR-RFLP teknikleri kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgu ve sonuç: ADİPOR2 AT genotipi (OR:2.056 (1.334-3.171) ve T alleli (OR:1.494; 1.159-1.926) taşıma hastalarda kontrollere oranla yüksek. Hasta ve kontrol grupları arasında ADİPOQ TT-TG-GG, ADİPOR1 AA-AG-GG, ADİPOR2 AA-AT-TT gen polimorfizmleri açısından çoğu klinik parametreler açısından anlamlı fakat daha ileri aşamalarda istatistiki çalışma yapılacaktır.

### SUMMARY

Aim: In recent years, obesity has become one of the world's most important public health problem and its incidence is increasing. Studies made by the developed countries shows that, 33% of adults and 20-27% of childrens are obese. The prevalence was found to be 22,3% in Turkey. The rate is 29,9% for women and 12,9% for men. Coronary artery disease (CAD) also known as atherosclerotic heart disease, coronary heart disease, or ischemic heart disease

(IHD), is the most common type of heart disease. The disease is caused by plaque building up along the inner walls of the arteries of the heart, which narrows the arteries and reduces blood flow to the heart. Atherosclerosis is one of the most common cause of death in America and Europa. Most common risk factors are, increased plasma cholesterol levels, hypertension, diabetes, obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, smoking, age and male gender.

Adiponectin is a glycoprotein which is containing 244 amino acids and encoded in gene transcript 1 (apM1). Adiponectin is secreted from adipose tissue and especially from the visceral fat tissue. Combine with collagen I, III and V in the plasma. Adiponectin is a protein hormone that modulates a number of metabolic processes, including glucose regulation and fatty acid catabolism. In our Project we aimed to detect the ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 gene polymorphisms and their effects to disease.

Method: ADIPOR1, ADIPOR2 and ADIPOQ gene polymorphism was determined by using the appropriate protocol for PCR-RFLP techniques.

Results and Conclusion: Carrying AT genotype (OR:2.056 (1.334-3.171) and T allele (OR:1.494; 1.159-1.926) are higher in patients than the controls. According to the gene polymorphisms of ADIPOQ TT-TG-GG, ADIPOR1 AA-AG-GG AND ADIPOR2 AA-AT-TT are meaningful in many clinical parameters but it will be continued to make statistical analysis.

## 1. GİRİŞ

Obezite (Vücut Kitle İndeksi 30 – 40 kg/m<sup>2</sup> arası) , son yıllarda dünya çapında en büyük sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir ve insidansı gittikçe artmaktadır[1]. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara erişkinlerin %33'ünün, çocuk ve gençlerin

ise %20-27'sinin obez olduğunu göstermektedir[2]. Yüksek tansiyon, kalp hastalıkları, diyabet, yüksek kolesterol, eklem hastalıkları, solunum rahatsızlığı, safra kesesi rahatsızlıkları gibi pek çok hastalık obezite ile ilişkilendirilmektedir[3]. Obezitenin Türkiye'deki prevalansı %22,3 olarak bulunmuştur. Bu oran kadınlarda %29,9, erkeklerde ise %12,9 olarak gösterilmiştir[4]. Obezitenin risk faktörleri arasında alkol, fiziksel aktivitede azalma, doğum sayısı, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sigarayı bırakma, vs bulunmaktadır. Bununla beraber obeziteye neden olduğu düşünülen 200'den fazla aday gen vardır.

Ateroskleroz, Amerika ve Avrupa'da ölüm sebepleri arasında ilk başlarda yer almaktadır [5]. Ateroskleroz yirmi yıl öncesine kadar dejeneratif bir olay olarak bilinirken, son yıllarda multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir [6]. Aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki endotelyum ve düz kas hücrelerinde meydana gelen değişikliklere karşı inflamatuvar cevabın artışından meydana gelmektedir. Bu oluşumda çok sayıda büyüme faktörü, sitokinler ve vazoregülatör moleküller yer almaktadır[6]. Aterosklerozun oluşumunda yer alan risk faktörleri arasında plazma kolesterol düzeylerinde artış, hipertansiyon, diyabet, obezite, insulin direnci, hiperinsulinemi, sigara kullanımı, hiperfibrinojenemi, yaş, erkek cinsiyeti yer almaktadır [5].

Adipoz dokunun, gıda alımı, lipid ve karbonhidrat metabolizması ve diğer başka süreçlerle ilişkili olan çeşitli faktörler salgılayan önemli bir endokrin organ olduğu son yıllarda düşünülmektedir[7]. Adipositokin adı verilen çeşitli biyoaktif moleküller adipoz dokuda üretilmektedir. Adiponektin, beyaz adipoz dokudan sentezlenen ve adipositokin ailesine ait olan bir proteindir [8]. Adiponektin 247 aminoasitten oluşan ve 30 kDA büyüklüğünde bir peptittir. Adiponektin gibi hormonlar ile obezite ve insulin direnci

arasında bağlantı olabileceği gösterilmiştir [9,10]. Ayrıca adiponektinin adipoz dokudan sentezlenen ve insulin sentezi ile ilişkili olan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Adiponektinin dolaşım sistemindeki seviyesinin obez ve tip 2 diyabetli hastalarda azaldığı tespit edilmiştir [11,12]. Bununla beraber adiponektin obezite bağlantılı kardiyovasküler bozukluklarda (insulin direnci, ateroskleroz) anahtar rol oynayan bir adipositokindir [13].

Adiponektin ADIPOQ (APM1) adlı gen tarafından kodlanmaktadır[14]. ADIPOQ geni kromozomun 3q27 bölgesinde bulunmaktadır ve 3 ekzondan oluşmaktadır [15]. Adiponektin seviyeleri ve fenotipinin metabolik sendrom ile tip 2 diyabet arasındaki korelasyonlarda rol oynayan çeşitli polimorfik markerler saptanmıştır. ADIPOQ geninin 2. ekzonunun +45 pozisyonundaki Timin-Guanin değişimi de bunlardan biridir [16].

Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki tane reseptör formu bulunmaktadır. AdipoR1 çoğunlukla iskelet kasında olmak üzere (yüksek affinite gösterir) her zaman eksprese edilir. Oysa AdipoR2 çoğunlukla karaciğerde eksprese edilir ve orta seviyede affinite gösterir [17]. Adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu pankreatik  $\beta$  hücrelerinde, iskelet kasında, karaciğerde, adipoz dokuda olmaktadır[18]. Bununla beraber adiponektin reseptörlerinin AMP kinaz ve PPAR- $\alpha$  ligand aktiviteleri ile ilişkili olduğu, bunun da yağ asidi oksidasyonunu ve glukoz transportunu arttırdığı gözlenmiştir[19]. AdipoR1 geni kromozomun 8 ekzon içeren 1p36.13-q41 bölgesinde yer alırken, AdipoR2 kromozomun yine 8 ekzon içeren 12p13.31 bölgesinde bulunmaktadır.

Hem obezitede, hem de aterosklerozda adipoz doku etkili olduğundan ve adipoz dokuda adiponektin etkin görevler aldığı için, çalışmamızda ADIPOQ geninin ikinci ekzonundaki T-G polimorfizmi; ADIPOR1

geninin birinci intronundaki 106. Pozisyonundaki A-G polimorfizmi ve ADIPOR2 geninin ikinci intronundaki 219. Pozisyonundaki A-T polimorfizmi ile obez-aterosklerozlu hastalar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlıyoruz.

## 2. MATERYAL METOD

**Seçilen örneklerin tanımı:** İstanbul Bahçelievler Medicana Hastanesinden koroner arter hastalığı teşhisi konulmuş 93 obez hastada ve tamamiyle sağlıklı olan 51 birey dahil edilmiştir. Örneklemimizi oluşturan bireylerden kan örnekleri toplanırken konu hakkında aydınlatılarak çalışma öncesi yazılı onamları alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış olup, kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna da hazırlanmış sosyo-demografik Bilgi formu ve tanı amaçlı SCID-NP ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun konumuz olan hastalıkla ilişkisi bulunmamaktadır. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışmaya dahil edilen gönüllülerden yazılı onay alınmıştır. Çalışmanın etik onayı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

**DNA İzolasyonu ve Genotipleme:** ADIPOQ, ADIPOR1 ve ADIPOR2 gen polimorfizimleri için, bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 ml venöz kan 1 ml % 2'lik etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulmuştur. DNA'lar, en geç bir gün içerisinde çalışılmak suretiyle elde edilmiş ve analiz edilinceye kadar + 4 °C'de saklanmıştır. 93 koroner arter/obez hastası ve 51 sağlıklı kontrolde ADIPOQ, ADIPOR1 ve ADIPOR2 genlerine ait polimorfizimlerin analizleri yapmak için Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PZR),

Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır. PZR reaksiyonunun her polimorfizmi için için 17,25 µl dH<sub>2</sub>O, 1,5 µl MgCl<sub>2</sub> (25mM), 1,5 dNTP (10mM), 2,5 µl MgFree Buffer, 1 µl primer karışımı (10 pM) uygun Forward ve Reverse primerler, 0,25 Taq Polimeraz ve 1 µl DNA eklenerek 25 µl'lik son hacime ulaşıldı. Amplifikasyon işlemi ThermalCycler cihazında (Biorad) gerçekleştirildi. PZR-RFLP koşulları 95°C'de 5 dakikalık ön denatürasyonun ardından 35 döngüden oluşan döngü aşamasında 94°C'de 45 saniye, ADİPOQ, ADİPOR1 ve ADİPOR2'ye ait primerlerin bağlanma sıcaklıkları'nda 45 saniye ve 72°C'de 45 saniye olacak şekilde, uzama aşamasında 72°C'de 5 dakika olarak düzenlendi. Elde edilen PZR ürününden 10 µl ve "4,5 µl dH<sub>2</sub>O, 0,5 µl kesim enzimi buffer'ı, 0,25 µl ADİPOQ, ADİPOR1 ve ADİPOR2'ye ait kesim enzimi" karışımından 5 µl ile karıştırılarak kesim yapılmıştır. Elde edilen kesim %2 jelde görüntülenerek okuması yapılmıştır.

### 3. SONUÇ- TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre ADİPOR2 AT genotipi (OR:2.056 (1.334-3.171) ve T alleli (OR:1.494; 1.159-1.926) taşıma hastalarda kontrollere oranla yüksek. Hasta ve kontrol grupları arasında ADİPOQ TT-TG-GG, ADİPOR1 AA-AG-GG, ADİPOR2 AA-AT-TT gen polimorfizmleri açısından çoğu klinik parametreler açısından anlamlı fakat daha ileri aşamalarda istatistiki çalışma yapılacaktır.

KAH olan erkek ve kadın hastalarda yaş ve BMI ayarlanmış kontrol grubuna göre ciddi manada düşük adiponektin seviyeleri bulunmaktaydı. (erkek;3.4±1.8 / 7.4±3.5 µg/ml; P<0.01) ve (kadın; 4.3±1.5 / 9.3±6.8 µg/ml; P<0.05) (20).

6 yıl süren prospektif bir çalışmada sağlıklı erkeklerde yüksek plazma adiponektin seviyesi daha düşük bir MI riski ile ilişkili olarak bulundu(göreceli risk, 0.39; 95% CI, 0.23–0.64) (21).

Bir diğer prospektif çalışma göstermiştir ki diabetik erkeklerde artmış adiponektin seviyeleri makul seviyede KAH riski düşüşü ile alakalıdır. (göreceli risk, 0.71; 95% CI, 0.53–0.95) (22).

Bir Vaka kontrol çalışmasında AMI ve AKS lu hastalarda plazma adiponektin seviyeleri değerlendirilmiş. İlk hasta baş vurusunda AMI olan hastalarda kontrol grubuna oranla daha düşük adiponektin seviyeleri tespit edilmiştir. (8.1±4.8 compared with 10.9±5.5 µg/ml respectively; P<0.05) (23).

Bir diğer vaka kontrol çalışmasında AKS hastalarda ki adiponektin plazma seviyesi sadece kontrol gruba göre değil aynı zamanda SAP bulunan hasta grubuna göre de daha düşük seviyede tespit edilmiş(ACS, 6.5±3.0 µg/ml; SAP, 11.3±5.9 µg/ml; kontrol 12.8±4.3 µg/ml; P<0.01) (24).

Normal kişilerde total plazma adiponektin seviyesi 3-30 µg/ml arasında değişmektedir(25,27). Obezlerde adiponektin seviyesi obez olmayanlara oranla ciddi manada azalmış olup VKI ile plazma adiponektin seviyeleri arasında ciddi bir negatif korelasyon bulunmaktadır.(25,26) Bu azalmanın sebebi henüz kesin net olmasa da transkripsiyonel bir baskılanma veya inflamatuvar sitokinler tarafından azaltılmış salınımlabilir.(27,28)

Yapılan 3 prospektif çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonu ile koroner arter hastalığı riski açısından ciddi bir korelasyon gösterilememiştir. Bunlardan Güçlü Kalp Çalışmasında plazma adiponektin seviyeleri koroner arter hastalığı insidansı ile korelasyon halinde değildi (29), İngiliz Kadın Kalp Sağlığı Çalışmasında adiponektin seviyesi ile adipozite arasında ciddi bir ilişki tespit edilmiş olsa da adiponektin seviyeleri koroner arter hastalığı için belirleyici değildi. (30) Koroner Arter hastalığı bulunan İngiliz Erkeklerde yapılan geniş bir çalışmada ise adiponektin seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki son derece zayıf kalmıştır. (31)

Koji Ohashi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada adiponektin geninin I164T mutasyonu koroner arter hastalığı görülme riskini arttırmakta. Hipoadiponektineminin genetik alt yapısının çıkarılması metabolik sendrom ve koroner arter hastalığının riskini değerlendirmede yardımcı olmaktadır.(32) Nakamura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada adiponektinin plazma konsantrasyonu ile VKİ arasında negatif korelasyon bulunmaktaydı( $r=-0,18$ ,  $p<0,01$ ). Yine aynı çalışmada KAH bulunan hastalarda plazma glukoz konsantrasyonları ile plazma adiponektin konsantrasyonları negatif korelasyonda olmak ile birlikte ( $r = -0.21$ ,  $p < 0.05$ ) KAH bulunan diabetik ve diabetik olmayan hastalar arasında ciddi bir fark yoktu( $p=0,17$ ). Yine bu çalışmada ilginç olarak KAH bulunan erkek ve kadınlar arasındaki plazma adiponektin konsantrasyonları açısından ciddi bir fark bulunmaktaydı (6.5 (3.2)  $\mu\text{g/ml}$  v 12.3 (5.5)  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.01$ )(33) Nakamura ve arkadaşlarının çalışması adiponektinin ateroskleroz ile alakalı önemli bir molekül olduğunu, adiponektinin plazma konsantrasyonunun ölçülmesinin KAH riskini değerlendirmek adına önemli bir tamlayan olabilmektedir. Adiponektinin plazma konsantrasyonları KAH hatta AKS

gelişimi üzerine bile etkili olabileceğini göstermektedir.(33) Masahiro Kumada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH bulunanlarda plazma adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre ciddi manada düşüktü( $P<0,0001$ ). Hipoadiponektinemi ( $<4.0 \mu\text{g/mL}$ ), KAH'nın diğer iyi bilinen risk faktörleri ayarlandığında erkeklerde bağımsız olarak KAH ile alakalıdır. Adiposite özgü plazma proteini olan adipokinin ateroskleroz ile alakalı önemli bir molekül olduğu ve plazma adiponektin seviyelerinin ölçülmesi KAH riskini değerlendirmede yardımcı olmaktadır.(34)

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 18707

### Kaynaklar

1. Shin Jh, Kim Jh, Lee Wy, Shim Jy. "The Expression Of Adiponectin Receptors And The Effects Of Diponectin And Leptin On Airway Smooth Muscle Cells." Yonsei Med J. 2008 Oct 31;49(5):804-10.
2. Bringham Cl, Muller Jl, Palupu A, Spinelli Jj, Anis Aa, 1999 "The Cost Of Obesity In Canada." Canadian Medical Association Journal. 160:483-488
3. Kopelman Pg., 2000. "Obesity As A Medical Problem." Nature 6;404(6778):635-643
4. Coşkun H., 2002. "Türkiye'deki Obezite Sıklığı(Prevelansı)"
5. Farmer J.A., Gotto A.: "Risk Factor For Coronary Artery Disease." In: Braunwald Heart Disease A

- 
- Textbook Of Cardiovascular Medicine. 4th Ed An Hbj International Edition, Volume 1, Chapter 37, 1125-55, 1992.
6. Ross R.: "The Pathogenesis Of Atherosclerosis." In : Braunwald Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine. 4th Edition An Hbj International Edition, Volume 1, Chapter 36, 1106-24, 1992.
  7. Havel Pj: "Control Of Energy Homeostasis And İnsulin Action By Adipocyte Hormones: Leptin, Acylation Stimulating Protein, And Adiponectin." *Curr Opin Lipidol* 13: 51-59, 2002
  8. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, Thöne-Reineke C, Unger T, Kintscher U. "Ppargamma-Activating Angiotensin Type-1 Receptor Blockers İnduce Adiponectin." *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):137-43. Epub 2005 Jun 6.
  9. Haluzík M, Pařízková J, Haluzík MM: "Adiponectin And Its Role İn The Obesity-İnduced İnsulin Resistance And Related Complications." *Physiol Res* 53: 123-129, 2004b.
  10. Steppan Cm, Bailey St, Bhat S, Brown Ej, Banerjee Rr, Wright Cm, Patel Hr, Ahima Rs, Lazar Ma: "The Hormone Resistin Links Obesity To Diabetes." *Nature* 409: 307-312, 2001.
  11. Hotta K, Funahashi T, Arıtay, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: "Plasma Concentrations Of A Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, İn Type 2 Diabetic Patients". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-1599, 2000.
  12. Arıtay, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: "Paradoxical Decrease Of An Adipose-Specific Protein, Adiponectin, İn Obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83, 1999.
  13. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P.

- 
- “Adiponectin: A Key Adipocytokine In Metabolic Syndrome.” *Clin Sci (Lond)*. 2006;110: 267–278.
14. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsu- Zawa Y, Matsubara K. Cdna “Cloning And Expression Of A Novel Adipose Specific Collagen-Like Factor, Apm1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1).” *Biochem Biophys Res Commun* 1996. 221:286-289.
15. Hu E, Liang P, Spiegelman Bm. “Adipoq Is A Novel Adipose Specific Gene Dysregulated In Obesity”. *J Biol Chem* 1996. 271:10697-10703.
16. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. “Adiponectin, Type 2 Diabe- Tes And The Metabolic Syndrome: Lessons From Human Genetic Studies.” *Expert Rev Mol Med* 2006. 8:1-12.
17. Kadowaki T, Yamauchi T. “Adiponectin And Adiponectin Receptors.” *Endocr Rev* 2005. 26:439-451.
18. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik D, Cnop M. “Expression Of Adiponectin Receptors In Pancreatic Cells.” *Biochem Biophys Res Commun* 2003. 312:1118-1122.
19. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno Nh, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, And Kadowaki T. “Cloning Of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects.” *Nature* 423: 762–769, 2003.
20. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y. et al. (1999) “Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin.” *Circulation* 100, 2473–2476
21. Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., Hu, F. B. and Rimm, E. B. (2004) “Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men.” *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 291, 1730–1737
22. Schulze, M. B., Shai, I., Rimm, E. B., Li, T., Rifai, N. and Hu, F. B. (2005) “Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes.” *Diabetes* 54, 534–539

- 
23. Kojima, S., Funahashi, T., Sakamoto, T. et al. (2003) The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 89, 667
24. Nakamura, Y., Shimada, K., Fukuda, D. et al. (2004) Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 90, 528–533
25. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., et al. (1999) “Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity.” *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83.
26. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., et al. (2003) “Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex.” *Diabetologia* 46:459–469
27. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Walsh K. (2003) “Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease.” *Curr Opin Lipidol* 14:561–566.
28. Fasshauer M., Kralisch S., Klier M., Lossner U., Bluher M., Klein J., et al. (2003) “Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes.” *Biochem Biophys Res Commun* 301:1045–1050.
29. Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., et al. (2005) “Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study.” *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e15–e16.
30. Lawlor D.A., Davey Smith G., Ebrahim S., Thompson C., Sattar N. (2005) “Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women.” *J Clin Endocrinol Metab* 90:5677–5683.
31. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchemova J., Cherry L., Wallace A.M. et al. “Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis.” *Circulation* in press.
32. [994] Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., et al. (2005) “Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study.”



---

Arterioscler Thromb Vasc Biol  
25:e15–e16.

33. [1995] Lawlor D.A., Davey Smith G., Ebrahim S., Thompson C., Sattar N. (2005) “Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women.” *J Clin Endocrinol Metab* 90:5677–5683.
34. [1996] Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchemova J., Cherry L., Wallace A.M. et al. “Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis.” *Circulation* in press.

**Tablo 1: Kontrol ve hasta demoğrafik bilgileri**

	HASTA	KONTROL	P değeri
YAŞ	61.31±0.93	55.14±3.32	0.082
BOY	3.35±1.74	1.65±0.01	>0.05
KİLO	84.96±1.24	67.94±1.87	<0.001
VKI	32.68±0.34	24.95±0.63	<0.001
TK	204.75±5.80	176.86±4.96	<0.001
LDL	125.32±4.30	94.92±4.20	<0.001
HDL	38.87±1.22	52.6±2.27	<0.001
VLDL	43.92±4.12	28.8±2.67	<0.01
TG	215.14±21.14	144.98±13.12	<0.05
ALT	27.22±1.63		
AST	30.06±2.33		
BUN	19.86±0.95		
HTC	39.49±0.80		
INR	1.08±0.01		
KREATİNİN	0.98±0.06		
PLT	274.47±7.30		
SEDİMENTASYON	35.23±2.5		
ÜRE	41.01±1.63		
WBC	8.16±0.22		
HbA1c	7.08±0.18		

**Tablo 2: ADIPOQ gen dağılımı**

		ADIPOQ			Total
		TT	TG	GG	
hasta	Count	62	21	10	93
	% within hasta	66,7%	22,6%	10,8%	100,0%
kontrol	Count	33	14	4	51
	% within hasta	64,7%	27,5%	7,8%	100,0%
Total	Count	95	35	14	144
	% within hasta	66,0%	24,3%	9,7%	100,0%

**Tablo 3: ADIPOR1 gen dağılımı**

		ADIPOR1			Total
		AA	AG	GG	
hasta	Count	56	23	14	93
	% within hasta	60,2%	24,7%	15,1%	100,0%
kontrol	Count	35	7	9	51
	% within hasta	68,6%	13,7%	17,6%	100,0%
Total	Count	91	30	23	144
	% within hasta	63,2%	20,8%	16,0%	100,0%

**Tablo 4: ADIPOR2 ge dağılımı**

		ADIPOR2			Total
		AA	AT	TT	
hasta	Count	14	60	19	93
	% within hasta	15,1%	64,5%	20,4%	100,0%
kontrol	Count	22	16	13	51
	% within hasta	43,1%	31,4%	25,5%	100,0%
Total	Count	36	76	32	144
	% within hasta	25,0%	52,8%	22,2%	100,0%