

İnsülin Direnci Olan Erişkin Kilolu ve Obezlerde Lipoprotein (a) İle Lipid Parametreleri

Lipoprotein(a) and Lipid Parameters in Overweight and Obese Adults with Insulin Resistance

Yasemin Baskın**

Türkan Yiğitbaşı*

Gökhan Afacan*

Şengül Bağbozan*

*Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Başkanlığı, İzmir Bölge Hıfzısıhha Enstitüsü, İzmir

*Biyokimya Bölümü, **Mikrobiyoloji Bölümü

ÖZET

Amaç: Obezite birçok organ sisteminde hastalık riskini arttırmaktadır. Obeziteye eşlik eden özellikle insülin direnci gibi durumların, lipid parametreleri ve lipoprotein(a) ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Obezite ve insülin rezistansında, dislipidemik durumun düzeltilmesi, koroner arter hastalığının önlenmesi için kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, obezlerde vücut kompozisyonunun serum lipid parametreleri ve lipoprotein (a) ile ilişkisini belirlemek ve insülin direnci ile arasındaki ilişkiyi açıklık getirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Vücut kitle indeksi $24.9 \geq$ - ≥ 18.5 olan, 19-82 yaş aralığında 35 erişkin kontrol grubu olarak, Vücut kitle indeksi >24.9 olan 20-82 yaş aralığında 70 erişkin, olgu grubu olarak kabul edildi. Serum açlık lipoprotein (a), apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B konsantrasyonları nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Trigliserid, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, kan şekeri düzeyleri fotometrik yöntemle, insülin immünassay yöntemle ölçüldü. Vücut kitle indeksi (kg/m^2) ve insülin direnci ($\text{HOMA-IR} = (\text{açlık insülin } (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{AKŞ (mmol/L)}) / 22.5$ olarak hesaplandı.

Bulgular: Erişkin obez ve kilolu olgularda serum trigliserid, apolipoprotein B düzeyleri kontrollerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve apolipoprotein A1 düzeyleri düşük bulunurken Lp(a) seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. İnsülin direnci gelişen olgularda ise lipoprotein (a), trigliserid ve apolipoprotein B düzeyleri kontrollerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$) yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Lipoprotein (a) düzeylerinin, insülin direnci gelişen grupta risk etkeni olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Obezite, insülin direnci, lipoprotein (a), lipid parametreleri

ABSTRACT

Objective: Obesity promotes the development of diseases in many organ systems. The relationship between lipoprotein (a), lipid parameters and insulin resistance which accompany obesity has not been

clarified. The correction of dyslipidemia in obesity and insulin resistance is of critical importance for prevention of coronary heart disease. The aim of this study is to determine the relationship between the body mass index and serum levels of lipids and lipoprotein (a), and to clarify the interaction with insulin resistance.

Materials and Methods: In this study, control group consisted of 35 adults, 19-82 years of age, and body mass index $24.9 \geq - \geq 18.5$. Obese and overweight group consisted of 70 adults, 20-82 years of age, and body mass index >24.9 . Serum levels of lipoprotein (a), apolipoprotein A1 and apolipoprotein B were measured by nephelometric method, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, glucose were measured by photometric methods and insulin was measured by an immunoassay method. The body mass index was calculated as kg/m^2 and the insulin resistance was calculated as $(\text{HOMA-IR}) = (\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting blood glucose (mmol/L)}) / 22.5$.

Results: Serum triglyceride and apolipoprotein B levels were significantly higher and levels of high density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 were significantly lower in obese and overweight group compared to controls while Lp(a) levels showed no significant difference. It has been observed that the levels of lipoprotein (a), apolipoprotein B and triglyceride were significantly higher while high density lipoprotein cholesterol was significantly lower in obese adult with insulin resistance compared with controls ($p < 0.05$).

Conclusion: Our results suggest that the levels of lipoprotein (a) might be an important risk factor in obese and overweight population with insulin resistance.

Key Words: Obesity, insulin resistance, lipoprotein (a), lipid parameters

GİRİŞ

Dünyada hızla artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinden biridir. Bu hastalıklarla ilişkilendirildiği farklı mekanizmalar açıklanmıştır. Bu mekanizmaların merkezinde; oksidatif stres, insülin direnci, sitokin ve inflamatuvar ajanların artışı ile ilerleyen endotel hasarı bulunmaktadır (1-3).

Bununla birlikte, adipoz doku aynı zamanda endokrin ve parakrin aktif bir organdır. Salgıladığı leptin, adiponektin, interlökin-6, tümör nekroz faktör- gibi sitokin ve biyoaktif düzenleyiciler yoluyla yalnızca vücut ağırlığı homeostazında değil insülin direnci, diyabet, kan lipid seviyeleri, kan basıncı, koagülasyon, fibrinoliz, inflamasyon ve ateroskleroz ile bağlantılı mekanizmalarda da rol almaktadır (4-6).

Adipoz dokunun yeni fonksiyonlarının saptanması, obezitede kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili faktörlerin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Obeziteye eşlik eden insülin direncinin, kardiyovasküler riski arttıran klasik lipid parametreleri yanında Lipo-

protein (a) (Lp (a)) ile olan ilişkisi henüz tam anlamı ile aydınlatılmamıştır (7).

Lp(a), düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) ve plazminojene benzerlik gösteren aterojenik bir lipoproteindir. Lp(a) yapısal özelliğinden dolayı lipid metabolizması ve fibrinoliz arasında bir köprü oluşturmaktadır. Olgu-kontrol çalışmalarında koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları ile ilişkisi gösterilmiştir. Lp(a)'nın, aterojenik etkilerini, doku faktör yolu inhibitörünü (TFPI), plazminojeni ve plazminojen aktivatörünü (tPA) baskılayıp, plazminojen aktivatör inhibitör (tPAI) tip 1 ve 2 ekspresyonunu ve monositlerde IL-6'yı ise uyarmak yoluyla pro-inflamatuvar süreçlerle gerçekleştirildiği gösterilmiştir (8-11).

Bu çalışmanın amacı, obez ve kilolu olgularda vücut kompozisyonunun serum lipid parametreleri ve lipoprotein (a) ile ilişkisini belirlemek ve insülin direnci ile arasındaki ilişkiye açıklık getirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Grubu

Çalışmaya vücut kitle indeksi (VKI) $24.9 \geq - \geq 18.5$

olan, 19-82 yaş aralığında 35 erişkin (18 kadın ve 17 erkek) kontrol grubu olarak; VKI > 24.9 olan 20-82 yaş aralığında 70 erişkin (35 kadın ve 35 erkek) olgu grubu olarak kabul edildi (12). VKI $30 \geq - \geq 24.9$ arasında bulunan kilolu 36 erişkin ve VKI > 30 olan obez 34 erişkin değerlendirildi (Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 30.03.2007 tarihli 67 oturumu; Karar No: 9).

Örneklerin Toplanması

Seçilmiş referans bireylerinden, kan örnekleri sabah saat 08.00-12.00 arası, 8-12 saat lik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri oturur pozisyonda 8 mililitrelik vakumlu jelli tüplere alındı. Örnekler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve hemen çalışıldı.

Ölçüm Yöntemi

Serum açlık Lp(a), Apolipoprotein A1 (ApoA-1) ve Apolipoprotein B (Apo B) konsantrasyonları nefelometrik yöntemle değerlendirildi (Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835 /IMMAGE® Immunochemistry Systems), trigliserid (TG), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri fotometrik yöntemle (Konelab 60i/DIALAB GmbH, Wiener Neudorf, Austria) ölçüldü. VKI (kg/m^2) ve

İnsülin direnci (HOMA-IR) = (açlık insülin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) X AKŞ (mmol/L)) / 22.5 olarak hesaplandı, insülin direnci için eşik değer; HOMA-IR>2.5 olarak kabul edildi (13).

İstatistik

Olgu gruplarından elde edilen veriler; ortalama + standart hata ve %95 güven aralıkları olarak sunuldu. Obez- kilolu ve normal olguların; insüline dirençli ve duyarlı obez-kilolu olguların ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında student's t testi uygulandı. İnsülin direnci olan erişkin obez-kilolu olgularda lipoprotein (a) ve lipid parametreleri; diyabetik olgular dışlanarak değerlendirildi. Çoklu değerlendirmeler ANOVA ile yapıldı. Post hoc değerlendirmeler için Tukey HSD testi kullanıldı. Lipid parametreleri ile VKI ve insülin direnci arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi (rho) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. İstatistiksel analizler, Windows programında SPSS 11.0 ile gerçekleştirildi (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

BULGULAR

Erişkin obez-kilolu olgularda kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TG, Apo-B düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Serum HDL-K ve Apo-A1 düzeyleri

Tablo 1. Erişkin obez ve kilolu ogularda lipoprotein (a) ve lipid parametreleri.

Lipid parametreleri (mg/dl)	Vücut kompozisyonu	N	Ortalamalar	SE	%95 GA değerleri	p
Kolesterol	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	211.06	5.9	198.92-223.19	0.139
	(VKI) > 24.9	70	222.75	4.7	213.35-232.15	
Trigliserid	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	108.26	8.3	91.37-125.14	0.008
	(VKI) > 24.9	70	165.97	14.7	136.58-195.36	
HDL-K	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	56.46	2.0	52.32-60.59	<0.001
	(VKI) > 24.9	70	47.43	1.2	44.98-49.87	
LDL-K	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	134.49	5.1	123.94-144.92	0.282
	(VKI) > 24.9	70	141.56	3.9	133.66-149.46	
Apo-A1	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	159.29	4.6	149.90-168.69	0.042
	(VKI) > 24.9	70	147.99	3.1	141.78-154.19	
Apo-B	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	102.76	5.2	92.18-113.34	0.036
	(VKI) > 24.9	70	115.37	3.2	108.82-121.92	
Lipoprotein (a)	(VKI) $\leq 24.9-18.5 \geq$	35	24.75	5.1	14.41-35.08	0.100
	(VKI) > 24.9	70	36.94	4.5	27.96-45.93	

Lipid parametrelerinde normal ile kilolu ve obezler arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirilmesi Student's t testi ile yapılmıştır.

ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Total kolesterol, LDL-K ve Lp(a) düzeyleri obez-kilolu olgularda yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1). İnsülin direnci gelişen obez-kilolu olgularda, Lp(a), AKŞ, TG ve Apo-B düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek ($p < 0.05$) buna karşın HDL-K düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Obez-kilolu olgularda, insülin rezistansı gelişen olgu grubu ile insülin direnci olmayan olgu grubu kıyaslandığında yalnızca AKŞ ve Lp (a) düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 2). Apo-A ile HDL-K ve Apo-B ile LDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bir korelasyon izlendi ($p < 0.001$; 2-yönlü: sırasıyla

Tablo 3. Erişkin kilolu ve obezlerde lipoprotein (a) ve lipit parametrelerinin vücut kitle indeksi ve insülin direnci ile korelasyonları.

Lipid parametreleri (mg/dl)	Vücut kitle indeksi	HOMA-IR
Kolesterol	$r = 0.147$	$r = 0.184$
Trigliserid	$r = 0.259^{**}$	$r = 0.331^{**}$
HDL-K	$r = -0.372^{**}$	$r = -0.287^{**}$
LDL-K	$r = 0.109$	$r = 0.078$
Apo-A1	$r = -0.201^*$	$r = -0.140$
Apo-B	$r = 0.208^*$	$r = 0.239^*$
Lipoprotein (a)	$r = 0.163$	$r = 0.304^*$
AKŞ	$r = 0.350^{**}$	$r = 0.436^{**}$

Lipid parametrelerinin VKI ve insülin direnci arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi (rho) kullanıldı.

* istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 (2-yönlü) olarak seçilmiştir.

** istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.01 (2-yönlü) olarak seçilmiştir.

Tablo 2. İnsülin direnci olan erişkin obez ve kilolu olgularda lipoprotein (a) ve lipit parametreleri.

Lipid parametreleri (mg/dl)	Vücut kompozisyonu	N	Ortalamalar	SE	%95 GA Değerleri	p
Kolesterol	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	213	7.9	196-229	0.506
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	219	7.1	204-234	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	220	7.6	205-236	
Trigliserid	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	101†	7.8	85-117	0.001
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	131	7.8	115-147	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	158†	11.4	134-181	
HDL-K	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	56†*	2.3	52-61	0.020
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	51*	1.7	48-55	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	48†	2.2	44-53	
LDL-K	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	136	6.9	122-150	0.633
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	144	6.1	131-157	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	141	6.6	127-154	
Apo-A1	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	159	5.2	148-169	0.322
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	153	3.9	144-160	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	149	5.7	137-160	
Apo-B	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	101†	5.7	89-123	0.037
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	111	4.9	101-121	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	118†	4.6	109-128	
Lipoprotein (a)	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	21†	6.0	11-32	0.007
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	28#	3.6	21-36	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	51†#	4.1	42-59	
AKŞ	(VKI) ≤ 24.9 -18.5 \geq HOMA-IR ≤ 2.5	30	90†*	1.4	87-93	0.000
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5	30	98*	2.3	93-102	
	(VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5	30	102†	2.0	97-106	

Olgu grubu içinde; diyabetik olanlar dışarda tutularak karşılaştırılmıştır. Lipid parametrelerinde grupları arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirilmesi ANOVA testi ile yapılmıştır. Post hoc değerlendirmeler için Tukey HSD testi kullanılmıştır.* ((VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5) grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak farklıdır; † ((VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5) grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak farklıdır; # ((VKI) > 24.9 HOMA-IR ≤ 2.5) grubu ((VKI) > 24.9 HOMA-IR > 2.5) grubundan istatistiksel olarak farklıdır.

$r=0.874$ ve $r= 0.872$). VKI ile AKŞ, TG ve Apo-B arasında pozitif; HDL-K ve Apo-A1 arasında negatif korelasyon görülürken, HOMA-IR ile AKŞ, TG, Apo-B ve Lp(a) arasında pozitif korelasyon; HDL-K arasında negatif korelasyon görüldü ($p<0.01$; 2*-yönlü) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Obezite, tüm dünyada erken ölümle ilişkilendirilen ve gittikçe artan epidemik bir sorun haline gelmiştir (14). Kardiyovasküler hastalıklarla obeziteyi ilişkilendiren birçok mekanizma kabul görmüş ve ağırlık artışı klasik risk faktörlerine eklenmiştir. Ancak adipoz dokunun aktif endokrin ve parakrin işlevleri anlaşıldıkça, daha az geleneksel risk faktörleri üzerinden de etkin olabileceği tartışmaya açılmıştır (15). Bu süreçte, obezitede kardiyovasküler riske büyük katkısı olan insülin direncinin, klasik ve daha az geleneksel olarak kabul edilen risk faktörlerine etkisi de gözden geçirilmektedir.

Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (16). Carey ve ark., VKI yirmiden otuza yükseldiğinde, diyabet riskinin 11 kat arttığını ifade etmektedirler (17). İnsulin plazmadaki serbest yağ asitlerini baskılamaktadır. Bu nedenle insülin direnci geliştiğinde, plazmadaki serbest yağ asitleri artarak trigliserid üretimini arttırmaktadırlar. Plazmada artan trigliseritten zengin lipoproteinler, HDL-K düzeyini baskılamaktadırlar (18).

Yapılan çalışmalarda, obezitede görülen dislipidemi, total kolesterol ve trigliserid ve LDL-K yükselmesi; HDL-K düşüklüğü olarak tanımlanmıştır (2). Bu lipid parametrelerinden HDL-K düşüklüğü ile apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranının artışının obezitede, kardiyovasküler hastalık riskini öngörebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda; VKI ile TG ve Apo-B pozitif; HDL-K ve Apo-A1 negatif korelasyon göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede en fazla kullanılan LDL-K yüksekliği hakkında obezitedeki rolü için daha az kanıt bulunmaktadır (19). Çalışmamızda, LDL-K obezlerde yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hiperkolesterolemi ile obezitede kardiyovasküler hastalık ilişkisi açık değildir. Ancak insülin direnci ile birlikte görülen hiperkolesteroleminin hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir (20). Çalışmamızda hem insülin direnci olayın hem de insülin direnci olan obez-kilolu olgularda kolesterol değerleri artmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Lp (a), LDL benzer yapıları olan bir Apo B taşıdığı için damar yüzeyindeki proteoglikanlara bağlanabilir. Bu nedenle protrombotik etki yaratabilir. Lp(a) normalde LDL-kolesterol düzeyinin %10-15'ini oluşturmaya karşın, miktarı abdominal obezite gibi patolojik durumlarda orantısız olarak yükselmekte ve belirgin bir risk faktörü oluşturmaktadır (21). Ancak insülin direnci ile ilişkili çok az klinik veri sunulmuştur. Lp(a) için güvenilir bir referans aralığı henüz belirlenmemekle birlikte 18 ile 30 mg/dL arasındaki değerler artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. (22) Başka bir çalışmada 50 mg/dL'yi geçen Lp(a) değerlerinin, vasküler ve endovasküler işlemlerden sonra artan oklüzif yan etkileri ile ilişkilendirilebileceğini savunulmuştur (23).

Rutin ölçümü konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte bunun diğer lipoproteinlerin kontrol parametresi olarak daha çok tercih edildiği anlaşılmaktadır (7). Bizim çalışmamızda, yalnızca insülin direnci gelişen kilolu ve obezlerde yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Derosa ve arkadaşları (24) HOMA-R indeksi yüksek obez hastalarda Lp(a) değerinde kontrollere göre anlamlı bir farklılık bulmazken, Yılmaz ve ark. (25) da HOMA-R indeksi yüksek polikistik overli obez kadınlarda, Lp(a) değerini kontrollere göre yüksek bulmuş-

lardır. Vilar ve ark.da (26) aktif akromegalisi olan bir grup HOMA-R indeksi yüksek hastada, benzer şekilde Lp(a) değerini yüksek bulmuşlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda yüksek TG, Apo-B düzeyleri ve düşük HDL-K ve Apo-AI düzeyleri obezite ile ilişkili görülmüştür. Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek üzere klinikte kullanılan lipid parametrelerinin insülin direnci gelişmemiş obez-kilolu olgularda ve insülin direnci gelişen obez-kilolu olgularda dağılımı farklı bulunmuştur. Lipoprotein (a) düzeylerinin, insülin direnci gelişen grupta risk etkeni olabileceği kanısına varılmıştır. Bu sonuçlar, insülin direnci gelişen kişilerin, kardiyovasküler riskler yönünden daha sıklıkla izlenmesini öneren yayınları desteklemektedir (27). Ancak obezite, insülin direnci, lipoprotein(a) ve lipid parametreleri arasındaki ilişkilerin karmaşık mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
2. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship Between Obesity, Insulin Resistance, and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Collage Of Cardiol* 2002; 40 (5): 937-43.
3. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insülin dependent diabetes mellitus. In: *Textbook of diabetes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997: 19.1-19.23.
4. Şentürk BA, Üstüner F, Aksu S, Sülek Z. Plasminojen Aktivatör İnhibitör Tip I, İnsülin Direnci ve Android Obezite Türk Klinik Biyokimya Derg 2005; 3(3): 109-15.
5. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE & Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 2031-41.
6. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
7. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg CD, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk, consensus statement from the American Diabetes Association and the American Collage of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31 (4): 811-22.
8. McLean J, Tomlinson J, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-7.
9. Seed M, Hoppichler F, Reavley D, McCarthy S, Thompson GR, Boenwinkle E. Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-9.
10. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CG. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc *Rheumatology* 2008; 47(5): 578-83.
11. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(3): 623-33.
12. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO, NCD/98.1
13. Mathehews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
14. James PT, Rigby N, Leach R. International obesity task force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 3-8.
15. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 2031-41.
16. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, and Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121-5.
17. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA, Speizer FE, and Manson JE. Body fat distribution and risk noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614-9.
18. Reaven GM, Chem YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 639-52.
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-95.

20. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagné C, Lesiège D, Bergeron J, Moorjani S, Després JP. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemi to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998; 97: 871-7.
 21. Després JP, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol* 2008; 24 : 7-12.
 22. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Fanner JA, Kauz JA, Gotto AM Jr. Association of levels of lipoprotein Lp (a) plasma lipids and other lipoprotein with coronary artery disease documented by angiography, *Circulation* 1986; 74: 758-65.
 23. Lippi G, Veraldi GF, Dorucci V, Dusi R, Ruzzenente O, Brentegani C, et al. Usefulness of lipids, lipoprotein (a) and fibrinogen measurements in identifying subjects at risk of occlusive complications following vascular and endovascular surgery, *Scand. J Clin Lab Invest* 1998; 58: 497-504.
 24. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo SA, Ciccarelli L, Piccinni MN, Gravina A, Ramondetti F, Maffioli P, Cicero AF. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. 2008; 15(4): 219-24).
 25. Yılmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(5): 258-63.
 26. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13(4): 363-72.
 27. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(3): 581-601.
-
- Yazışma adresi:**
Dr. Yasemin Baskın
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Başkanlığı,
İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü,
Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir
-