

Plasminojen Aktivatör İnhibitör Tip I, İnsülin Direnci ve Android Obezite

Plasminojen Activator Inhibitor Type I, Insulin Resistance and Android Obesity

B.A. Şentürk*

F. Üstüner*

S. Aksu*

Z. Sülek**

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

*Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, **İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Plasminojen aktivatör inhibitör - 1 (PAI-1) obez bireylerde yüksek düzeylerde saptanan bir fibrinolitik inhibitördür ve aynı zamanda bağımsız kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı obez bireylerdeki PAI-1 düzeylerinin belirlenmesi ve PAI-1 düzeylerinin bazı metabolik parametreler ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 44 obez (27 kadın, 17 erkek; VKI 37 ± 5 kg/m²) ve kontrol grubu olarak 24 obez olmayan (15 kadın, 9 erkek; VKI: 23 ± 2.6 kg/m²) bireyin açlık glukoz, insülin, lipid profili ve PAI-1 düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Vücut yağ dağılımı, vücut kitle indeksi (VKI) ve bel-kalça oranı (BKO) hesaplanarak değerlendirildi. İnsülin duyarlılığı açlık insülin ve glukoz düzeylerinden hesaplanan HOMA formülü kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Obez bireylerdeki PAI-1 ($p < 0.03$), total kolesterol ($p < 0.001$), LDL- kolesterol ($p < 0.001$) ve fibrinojen ($p < 0.01$) düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı. Obez bireylerde glukoz düzeyleri ile PAI-1 düzeyleri korele bulundu ($p < 0.005$, $r = 0.421$). İnsülin direnci olan obez bireylerin PAI-1, glukoz, insülin düzeyleri ve VKI'leri insülin duyarlı gruba göre belirgin yüksekti. Abdominal obezitesi olan bireylerin PAI-1, glukoz ve insülin düzeyleri periferik obezitesi olan bireylerden ve kontrol grubundan yüksek saptandı.

Sonuç: Plazma PAI-1 konsantrasyonları BKO ve insülin direnci ile direkt olarak ilişkilidir ve bu ilişki abdominal obezitesi olan bireylerde gözlenen artmış kardiyovasküler riske katkı da bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: PAI-1, fibrinolizis, abdominal obezite, BKO, insülin direnci, HOMA

ABSTRACT

Objective: Plasminogen activator inhibitor type I (PAI-1) an inhibitor of fibrinolysis and an important and independent cardiovascular risk factor, has been shown to be elevated in obesity. The aim of this study was to evaluate plasma PAI-1 levels in obese subjects and to correlate PAI-1 with metabolic parameters.

Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hazırlanmıştır ve XXIII. World Congress of Pathology and Laboratory Medicine (May 26th - 30th, 2005 İstanbul/ Turkey)'da poster olarak sunulmuştur. (P3-188)

Material and Method: We evaluated 44 obese (27 women, 17 men; BMI $37 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) and 24 non-obese subjects (15 women, 9 men; BMI: $23 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$). Fasting glucose, insulin, PAI-1 levels and lipid patterns were determined. Body fat composition was assessed by BMI and WHR (waist to hip circumference ratio). Insulin sensitivity was assessed by using the homeostasis model assessment ratio (HOMA) formula derived from fasting insulin and glucose levels.

Results: The obese subjects had significantly elevated values of PAI-1 ($p < 0.03$), total cholesterol ($p < 0.00$), LDL-cholesterol ($p < 0.00$) and fibrinogen ($p < 0.01$) levels with respect to the control group. In the obese subjects glucose levels correlated with PAI-1 levels ($p < 0.005$, $r = 0.421$). The insulin resistant obese subjects had significantly higher PAI-1 ($p < 0.01$), glucose ($p < 0.01$), insulin ($p < 0.01$) and BMI ($p < 0.02$) levels than the insulin sensitive group. Subjects with abdominal obesity (WHR; men > 0.9 , women > 0.85) had significantly higher levels of PAI-1, glucose and insulin levels than the peripheral obese subjects and the control group.

Conclusion: Plasma PAI-1 concentrations directly correlated with WHR and insulin resistance and this correlation may contribute to the high risk of cardiovascular events observed in abdominal obesity.

Key Words: PAI-1, fibrinolysis, abdominal obesity, WHR, insulin resistance, HOMA

GİRİŞ

Plasminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1), fibrinolitik aktivitenin temel belirleyicisidir ve endojen doku tipi plazminojen aktivatörünün ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün en önemli inhibitörüdür. Bozulmuş fibrinoliz PAI-1'in artmış plazma aktivitesi nedeniyle oluşur ve bu koroner arter hastalığının (KAH) bağımsız risk faktörlerinden biridir (1,2,3).

Yakın tarihli çalışmalarda yüksek bel/kalça oranı ile karakterize olan abdominal tipte yağlanmanın, artmış PAI-1 düzeyleri ile birlikteliği tespit edilmiştir (4,5). Obezite ve viseral yağ birikimi KAH gelişimi için de bilinen risk faktörlerindedir. Ayrıca deneysel çalışmalar göstermiştir ki, viseral yağ dokusu subkütanöz yağ dokusuna göre daha yüksek PAI-1 üretim kapasitesine sahiptir. En son gözlemler viseral yağ dağılımının vücut kitle indeksine (VKI) göre KAH gelişiminin öngörüsünde daha iyi bir belirteç olduğunu açığa çıkarmıştır (6).

Santral obeziteli kişilerde yüksek plazma protrombotik faktör düzeylerinin (PAI-1, fibrinogen) insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkisi bulunmuştur. Bu nedenle viseral obezite ile birlikte olan insülin direnci sendromunda PAI-1 düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir (7,8). Ayrıca yüksek PAI-1 düzeyleri ve miyokard

infarktüsü gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmış ve bu ilişki insülin direnci kontrol altına alındıktan sonra yok olmuştur (3). Bu bilgiler göz önüne alınarak artmış PAI-1 ekspresyonunun, insülin dirençli hastalarda artmış aterogenez eğilimine katkıda bulunabileceği söylenebilir. Bu nedenle protrombotik faktörlerin insülin direnci sendromu ile birlikteliği, KAH patogenezinin daha iyi anlaşılmasında yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı obez bireylerin plazma PAI-1 düzeyleri ve metabolik parametreler üzerinde vücut yağ dağılımı ve insülin direncinin etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 36 sağlıklı obez (21 kadın, 15 erkek; VKI: $37 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) ve 20 normal (12 kadın ve 8 erkek, VKI: $23 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$) birey alındı. Obez bireyler Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye kliniğinde izlenen hastalar arasından seçildi. Normal (obez olmayan) bireyler doktorlar, tıbbi teknisyenler ve onların akrabaları arasından seçilen sağlıklı gönüllülerdi. Bütün katılımcılardan çalışmaya dahil olmaları ile ilgili yazılı onay alındı.

Bütün bireyler bel kalça oranlarının (BKO) yüksek ya da düşük olmasına göre abdominal obez (18 birey; BKO: erkeklerde > 0.9 , kadınlarda > 0.85) ve periferik obez olarak iki gruba ayrıldı. BKO, bel ve kalça çevresi

kullanılarak hesaplandı. Bel çevresi prosesus ksifoideus ve umbilikusun orta hattından ölçüldü. Kalça çevresi büyük torakanterin en çıkıntılı noktalarından ölçüldü.

İnsülin duyarlılığı ise HOMA (homeostasis model assessment ratio) formülü kullanılarak hesaplandı.

Metabolik Parametreler: Kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, gece boyunca süren açlık sonrasında, vakoumlu tüplere alındı ve 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Kan glukoz düzeyleri hezkokinaz yöntemi ile, kolesterol, trigliserit ve HDL- kolesterol düzeyleri enzimatik yöntemlerle Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). Serum insülin konsantrasyonları ise elektrokemiluminesans yöntemiyle Elecsys® Systems E170 Modular Analytics otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Hemostaz Parametreleri: Kan örnekleri sodyum sitrat (son konsantrasyon %0.38) içeren silikonize vakutainer tüplere alındı. Plazma fibrinojeni soğuk etkileşiminden kaçınmak için oda sıcaklığında çalışıldı ve tüm ölçümler kan örneklerinin toplandığı gün yapıldı. PAI-1 antijeni ölçümü için alınan kan örnekleri santrifüj yapılanaya kadar buz kalıbı üzerinde bekletildi. Kan örnekleri toplandıktan sonra 4°C'de 2500 xg'de 15 dk santrifüj edildi ve plazmalar kullanılıncaya kadar kapalı godeler içinde -70°C'de saklandı.

Fibrinojen konsantrasyonları Clauss yöntemiyle ölçüldü ve ticari olarak mevcut kitler kullanıldı (Instrumentaion Laboratory, Milano-Italy).

PAI-1 antijen konsantrasyonları ELİSA yöntemiyle ölçüldü ve ölçüm sırasında ticari olarak mevcut kitler kullanıldı (American Diagnostic Inc, Stanford, CT, USA).

İstatistiksel Analiz: Elde edilen veriler ortalama ± standard sapma olarak ifade edildi.

Abdominal ve periferik obez bireylerin, insüline dirençli ve duyarlı obez bireylerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r) değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanıldı ve p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. PAI-1 üzerinde farklı değişkenlerin etkisini incelemek üzere Basamaklı çoklu regresyon analizi uygulandı.

Bütün analizler SPSS (version 11.0) kullanılarak Windows XP programında yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunun tüm demografik verileri ve çalışılan parametrelerin sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm obez örnekler kontrol grubu ile kıyaslandığında serum total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol düzeyleri obez bireylerde belirgin yüksekti (sırasıyla; P = 0.000, P = 0.045, P = 0.000). Obez grubun PAI-1 plazma konsantrasyonları ve fibrinojen düzeyleri de kontrol grubundan belirgin yüksekti (sırasıyla; P = 0.009, P = 0.018).

Abdominal obeziteli bireyler periferik obez olanlarla kıyaslandığında plazma PAI-1, serum total kolesterol ve LDL-kol düzeyleri belirgin yüksekti (sırasıyla; p = 0.044, p = 0.035, p = 0.019). Ayrıca abdominal obeziteli grubun PAI-1, fibrinojen, glukoz, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı (sırasıyla; p =0.001, p = 0.010, p = 0.024, p = 0.000, p = 0.000). Obez grubun ve kontrol grubunun PAI-1, fibrinojen, total kolesterol değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Protrombotik faktörler ile metabolik ve metabolik olmayan faktörler arasındaki korelasyon da ayrıca hesaplandı. Obez örneklerde demografik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. PAI-1 antijeninin plazma konsantrasyonu aynı zamanda açlık glukoz değerleri ve VKI ile pozitif birliktelik gösteriyordu. Fibrinojen ve açlık glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Obez hastalarda BKO ve diğer parametreler arasında da

Tablo 1. Abdominal obez (AO), periferel (PO) obez ve kontrol gruplarına ait demografik verilerin ve sonuçların karşılaştırılması.

	AO Bireyler (n = 18)	PO Bireyler (n = 18)	Kontrol (n = 20)
VKI (kg/m ²)	36.0 ± 4.4**†	37.7 ± 6.0**	23.6 ± 2.5
BKO	0.96 ± 0.1**†	0.80 ± 0.04**	0.89 ± 0.06
Kolesterol (mg/dl)	228.8 ± 45.7**†	200.1 ± 31.3**	163.1 ± 32.1
TG (mg/dl)	169.2 ± 125.7*	141.7 ± 65.4*	115.2 ± 59.5
HDL kolesterol (mg/dl)	48.5 ± 10.0	49.4 ± 8.6	48.5 ± 10.0
LDL kolesterol (mg/dl)	149.0 ± 30.9**†	125.9 ± 23.0**	92.7 ± 32.3
Glukoz (mg/dl)	97.8 ± 8.8*	95.3 ± 6.7	89.9 ± 11.8
Açlık insulini (µU/ml)	13.7 ± 6.7	12.4 ± 5.3	11.7 ± 8.2
Fibrinojen (mg/dl)	370.1 ± 68.0**	346.4 ± 93.0	308.7 ± 70.7
PAI-1 (ng/ml)	38.6 ± 15.4**†	29.5 ± 8.0	21.3 ± 13.3
HOMA-IR	3.2 ± 1.7	3.0 ± 1.4	2.6 ± 2.0

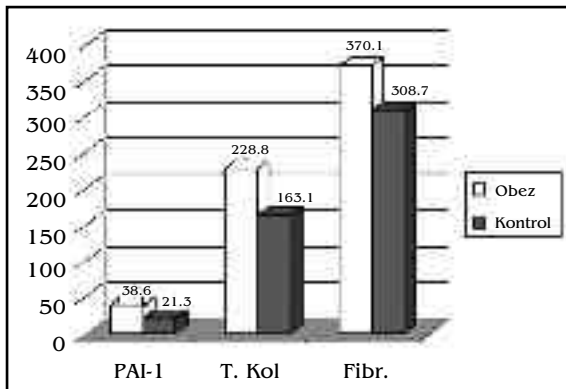
Veriler ortalama ± standart sapma değerleri olarak sunulmuştur.

*p < .05, **p < .01 obez grupların kontrol grubu ile karşılaştırılması.

† p < .05, † p < .01 AO ve PO bireylerin karşılaştırılması.

Tablo 2. Obez bireylere ait demografik bilgilerin ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analiz sonuçları.

n=36	Glukoz	HbA _{1c}	VKI	Kilo
PAI-1	p = 0.005 r = 0.421		p = 0.050 r = 0.316	p = 0.026 r = 0.352
Fib-C	p = 0.001 r = - 0.500			
T. kolesterol		p = 0.001 r = 0.517		
LDL-kolesterol		p = 0.001 r = 0.535		



Şekil 1. Obez bireylerin ve kontrol grubunun ortalama PAI-1, total kolesterol ve fibrinojen düzeyleri.

PAI-1, Kolesterol and Fibrinojen sırasıyla ng/ml, mg/dl, mg/dl olarak gösterilmiştir.

korelasyon analizi yapıldığında belirgin bir ilişki saptanmadı.

Tablo 3’de insüline dirençli ve duyarlı obez örneklerin genel karakteri ve metabolik parametreleri gösterilmiştir.

Çalışmamızda insülin direncinin PAI-1 ve diğer parametreler üzerindeki etkisini de inceledik. İnsüline dirençli obez örnekleri insüline duyarlı obez örneklerle karşılaştırdığımızda PAI-1, açlık glukozu, açlık insulini, HOMA-IR, VKI ve kilo değerleri belirgin yüksek bulundu (sırasıyla; p= (p = 0.034, p = 0.024, p = 0.000, p = 0.000, p = 0.009, p = 0.020).

Çoklu basamaklı regre syon analizi uygulandığında ve PAI-1 bağımsız değişken olarak

Tablo 3. İnsülin dirençli (IRO) ve insülin duyarlı (ISO) obez bireylerin laboratuvar bulguları.

	IRO Bireyler (n = 18)	ISO Bireyler (n = 18)	Kontrol (n = 20)
VKI (kg/m ²)	39.0 ± 6.3**†	37.7 ± 6.0	23.6 ± 2.5
BKO	0.89 ± 0.1	0.88 ± 0.1	0.89 ± 0.06
Kolesterol (mg/dl)	217.3 ± 45.0**	210.9 ± 34.4**	163.1 ± 32.1
TG (mg/dl)	167.2 ± 111.9	145.1 ± 73.2	115.2 ± 59.5
HDL kolesterol (mg/dl)	48.8 ± 9.0	50.0 ± 9.7	48.5 ± 10.0
LDL kolesterol (mg/dl)	139.1 ± 31.8**	131.9 ± 27.9**	93.21 ± 33.1
Glukoz (mg/dl)	104.9 ± 22.8** t	93.5 ± 8.6	89.9 ± 11.8
Açlık insulini (µU/ml)	22.6 ± 28.5 t	8.8 ± 5.3	11.7 ± 8.2
Fibrinojen (mg/dl)	348.6 ± 101.0	383.2 ± 57.9	308.7 ± 70.7
PAI-1 (ng/ml)	40.5 ± 19.0** t	29.3 ± 14.9	21.3 ± 13.3
HOMA-IR	6.2 ± 2.0†	2.0.0 ± 1.5	2.6 ± 2.0

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

*p < .05, **p < .01 obez grupların kontrol grubu ile karşılaştırılması.

t p < .05, †p < .01 IRO ve ISO bireylerin karşılaştırılması.

kabul edildiğinde ($R^2 = .261$ F ratio = 4.123, p = 0.013) PAI-1'in VKI (t = 2.082, p = 0.045), HOMA-IR (t = 2.610, p = 0.013) ve insülin (t = -2.188, p = 0.035) ile bağımsız birlikteliği devam etti. BKO da regresyon analizine eklendiğinde ise ($R^2 = .309$, F ratio = 3.018, p = 0.035) PAI-1 BKO ve VKI ile bağımsız birliktelik göstermedi. Fakat HOMA-IR (t = 2.901, p = 0.007) ve insülin (t = -2.227, p = 0.004) ile bağımsız birlikteliği devam etti.

TARTIŞMA

Fibrinojen (9) ve PAI-1(2) gibi protrombotik faktorlerin yüksek plazma düzeylerinin KAH için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (2,3). Obez hastalarda, özellikle de yüksek BKO'na sahip olanlarda, artmış plazma PAI-1 düzeyleri yakın zamanda rapor edilmiştir (10,11,12). Bu nedenle PAI-1'in santral obeziteli hastalarda diğer iyi bilinen KAH risk faktörlerine ek bir risk faktörü olduğu söylenebilir (13).

Biz de çalışmamızda, obez hastalarda PAI-1 konsantrasyonları, vücut yağ dağılımı, insülin direnci ve metabolik özellikler arasındaki ilişkileri inceledik. Bazı araştırmacılar yağ dokusunun PAI-1 sekresyonu üzerindeki rolüne dikkat çekmişlerdir (12,14). Avallena G. ve

ark. (5) abdominal obez hastalarda periferik obez olanlara göre PAI-1 düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca abdominal obez kişilerde BKO ve PAI-1 düzeyleri arasında güçlü ilişki bulmuşlardır. Benzer sonuçlar kadın (15) ve erkeklerde (16) yapılan diğer bazı çalışmalarla da desteklenmiştir.

Bizim çalışmamızda da plazma protrombotik faktör düzeyleri (PAI-1 ve fibrinojen gibi) obez bireylerde obez olmayan kontrol grubuna göre belirgin yüksekti. PAI-1 düzeyleri VKI ile direkt korelasyon gösteriyordu. Bu sonuçlar obez hastalarda yağ dokusunun PAI-1 ve fibrinojen üretimini artırarak bozulmuş fibrinolitik aktiviteden sorumlu olabileceğini desteklemektedir. Eş zamanlı olarak biz PAI-1 ve fibrinojen düzeylerinin abdominal obez grupta periferik obez gruba göre yüksek olduğunu gözledik. Bu bulgular obez kişilerde santral yağ toplanmasının daha yüksek PAI-1 plazma konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PAI-1 ve fibrinojen KAH için risk faktörü kabul edildiklerinden, artmış PAI-1 nedeniyle olan bozulmuş fibrinolitik santral obez hastalarda KAH riskinin artmasına katkıda bulunabilir.

Bir çok çalışmada hiperinsülineminin obez hastalarda bozulmuş fibrinolitik aktivitede

rol oynayabileceği belirtilmiştir (7,8). Klinik çalışmalar obezite ile birlikte olan insülin direnci sendromunun PAI-1 ekspresyonu ve regulasyonunda önemli olabileceğini göstermiştir (3,8). Biz de diğer yayınlarla uyumlu olarak insülin dirençli obez bireylerde PAI-1 düzeylerini insüline duyarlı olan obez gruba göre belirgin yüksek bulduk (5,8,13,15,17,18,19,20,21).

Ek olarak yaptığımız çoklu basamaklı regresyon analizi, insülin ve HOMA-IR'nın PAI-1 ile bağımsız birlikteliğini göstermiştir. Tüm verileri birlikte değerlendirdiğimizde, bu bulgular sıklıkla obezite ile birlikte gözlenen insülin direncinin PAI-1 ekspresyonunda düzenleyici rol oynadığını göstermiştir.

Sonuç olarak, visseral yağ dokusu obez kişilerde PAI-1 düzeyleri için önemli bir kaynaktır. İnsülin dirençli obez hastalarda daha yüksek PAI-1 plazma düzeyleri görülebilir. PAI-1, obezite, insülin direnci ve KAH arasında ilişki vardır. Bununla birlikte bu ilişkinin mekanizması karmaşık ve belirsizdir. Yağ dokusunun PAI-1 düzenlenmesi üzerindeki etkisini tam olarak tanımlamak için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
2. Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-8.
3. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jesperjen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction on sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057-2063.
4. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288 (6428): 1401-4.
5. Avellone G, D. Garbo V, Cordova R, Raneli G, Simone R, Bompiani GD. Coagulation, fibrinolysis and haemorrhage in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thrombosis Research* 1994; 75: 223-231.
6. Landin K, Stijndal L, Erikson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tenborn L, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; 10: 1044-1048.
7. Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002; 132 (19-20): 241-52.
8. Juhan-Vague I, Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis* 1996; 10: 127-136.
9. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti R, Haines AP, Imenson JD, Mellows S, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
10. Bara L, Nicaud V, Tired L, Cambien F, Samama MM. Expression of paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VIIIc and PAI-1 in European offspring. The EARS Study. *Thromb Haemost* 1994; 71(4): 434-440.
11. Green D, Ruth KJ, Falsom AR, Liu K. Hemostatic factors in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(5): 686-693.
12. Vague P, Juhan-Vague I, Chabert V, Alessi MC, Atlan C. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in nondiabetic women. *Metabolism* 1989; 38: 913-915.
13. Hubert H, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
14. Morange PE, Aubert J, Peiretti F, Lijnen HR, Vague P, Verdier M, et al. Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor I production by human adipose tissue. *Diabetes* 1996; 48: 890-5.
15. Polac I, Stachowiak G, Jedrzejezyk S, Stetkiwics T, Sobieszczouka S, Pertyski T. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(2): 151-7.
16. De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Minenna A, Giorgino F, et al. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, fat distribution, and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997; 46: 1287-1293.
17. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986; 35: 250-253.

18. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi MC, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor I level in women. *Int J Obes* 1998; 22: 312-317.
19. Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ, Cooper TM, Temple RC, Clark PM, et al. The relationship of concentrations of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1990; 33: 532-537.
20. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104-109.
21. Bjorntop P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995; 79: 217-22.

Yazışma adresi:

Dr. Banu Arslan Şentürk
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
Tel : 0.232 244 44 44 / 2446 - 2647
GSM: 0.505 525 26 15
e-mail: drbarslan@gmail.com
