

Akut İskemik İnmede Serum Adiponektin Düzeyi ve İskemik İnme Oluşumunda Muhtemel Rolü

M. Said BERİLGİN¹, Ercan ERDOĞAN², Hasan Hüseyin ÖZDEMİR¹, Oktay KAPAN¹, Caner F. DEMİR¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız iskemik inmeli hastaların farklı gruplarında ve sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeylerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya akut iskemik inmeli 50 hasta ve sağlıklı 30 gönüllü birey alındı. Adiponektin düzeyleri inmeli hastalarda diabetik ve non-diabetik olmalarına göre ve TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) kriterlerine göre alt gruplara ayrıldıktan sonra karşılaştırıldı.

Bulgular: İnmeli hasta grubuyla kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri arasında ve ayrıca hasta grubunu oluşturan alt grupların serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Yine inmeli hasta grubunda diabetik ve non-diabetik hastalarda adiponektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma sonuçları adiponektinin akut iskemik inmeli hastalarda ki serum düzeylerinin normal kontrollere göre farklı olmadığını gösterdi. Bu verilere göre iskemik inme de adiponektin molekülünün etkili bir rol olmadığını düşünürüz.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, Adiponektin, Ateroskleroz.

ABSTRACT

Serum Adiponectin Levels in Acute Ischemic Stroke and It's Probable Role on Ischemic Stroke

Objective: We aimed to evaluate serum levels of adiponectin in the different groups of patients with ischemic stroke and healthy control subjects.

Material and Methods: 50 patients with acute ischemic stroke and 30 healthy controls were included in this study. Serum levels of adiponectin were compared with respect to the diabetics and nondiabetics and also were compared according to TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) criteria in the patients with stroke.

Results: Serum adiponectin levels were not significantly different between the stroke patients and healthy groups and also between the stroke subgroups ($p>0.05$). There was no significant difference between diabetic and non-diabetic stroke patients ($p>0.05$).

Conclusion: These results suggest that serum adiponectin levels in the patients with acute ischemic stroke do not show a statistically significant difference when compared to healthy controls. We conclude from our data that serum adiponectin levels have no important effect on the ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke, Adiponectin, Atherosclerosis.

İskemik inmelerin en önemli nedeni aterotrombotik olaylardır. Ateroskleroz orta ve büyük çaptaki elastik ve mükül arterlerin sistemik bir hastalığı olup beyin, kalp ve ekstremitelerde iskemi ve infarkta neden olabilmektedir. Sistemik inflamasyonun, ateroskleroz gelişiminin her safhasında rol oynadığı gösterilmiştir (1,2). Son yıllarda ki çalışmalarda ateroskleroz gelişiminde klasik risk faktörleri dışında diğer bazı etmenlerinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar giderek artmaya başlamıştır.

Amacımız, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özelliği olan adiponektinin, aterotrombotik olayların önemli sonuçlarından olan iskemik inme geçiren hastalardaki serum düzeylerini, sağlıklı bireylerin serum düzeyleriyle karşılaştırmaktır. Ayrıca; iskemik inme

grubunda küçük arter infarkt alanına sahip hastalar ile geniş arter infarkt alanına sahip hastalar arasında serum adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunup bulunmadığını saptamaktır. Böylece adiponektinin yukarıdaki bahsedilen özelliğinin bu gruptaki hastalarda bir rolü olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğine akut iskemik inme tablosuyla ilk 48 saat içinde müracaat eden, iskemik inme tanısı ile takip edilen 50 hasta alındı. Kontrol grubu ise belirlenmiş herhangi bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile uyumlu 30 sağlıklı gönüllü bireyden oluştu-

^a Yazışma Adresi: Dr. Hasan Hüseyin ÖZDEMİR, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0 530 3276705
e-mail: drhasanh@mynet.com

ruldu.

Atrial fibrilasyon, ileri derecede kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı gibi kardiyomiyopatiye neden olabilecek kalp hastalığı, hipertansiyonu, cushing sendromu veya konjenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, SSS vaskülit, konjenital damar hastalığı, travma, diseksiyon, serebral venöz trombozlu hastalar, tiroid ve böbrek disfonksiyonu, karaciğer yetmezliği olan hastalar ile lokal ve sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İskemik inme tanısı konulan hastalar, diabetik ve nondiabetik olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Klinik bulguların yanı sıra etyolojide yer veren ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan TOAST sınıflamasına göre nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den büyük infarktlar geniş arter infarkt (büyük infarkt alanı), 1,5 cm'den küçük infarktlar küçük arter infarkt (küçük infarkt alanı) hastalar olarak kabul edilip her bir grup kendi içinde büyük infarkt alanı ve küçük infarkt alanına sahip hastalar olarak iki alt gruba ayrıldı.

Tüm hasta gruplarında ve kontrol grubunda serum adiponektin düzeyi çalışıldı.

BULGULAR

Çalışma grubu 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın olmak üzere toplam 50 hastadan oluştu. Hastaların yaş ortalaması 67.48±9.16 idi. Kontrol grubu ise 20'si (%66.6) erkek, 10'u (%33.3) kadın olmak üzere toplam 30 hastadan oluştu. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 63.26±7.96 idi.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, hasta grubunun ortalama adiponektin düzeyi (19.86±11.55), kontrol grubunun ortalama adiponektin düzeyi (17.52±12.10) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05).

Kontrol grubunda LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri hasta grubuna göre daha düşük, HDL-kolesterol düzeyi ise daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Hasta grubunda insülin, HbA1c ve HOMA IR (insülin direnci) düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin bazal değerleri

	Hasta	Kontrol
Adiponektin (µg/ml)	19.86±11.55	17.52±12.10
Total Kolesterol (mg/dl)	187.90±42.26	186.83±20.70
LDL-Kolesterol (mg/dl)	126.28±33.42	108.36±25.53
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41.58±10.70	55.06±9.27
Trigliserid (mg/dl)	125.64±58.21	150.03±34.80
Açlık kan Şekeri (mg/dl)	122.32±48.06	96.10±11.72
İnsülin (IU/ml)	8.44±8.38	6.50±1.83
HbA1c (%)	6.65±2.057	5.00±0.86
HOMA IR	2.60±3.00	1.55±0.51

Kontrol grubunda kadınların ortalama adiponektin düzeyi 22.97±12.99 µg/ml, erkeklerin ise 14.79±10.95 µg/ml olarak bulundu. Kadınlarda daha yüksek olan bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Hasta grubunda kadınların ortalama adiponektin düzeyi 21.72±12.99 µg/ml, erkeklerin ise 18.08±9.91 µg/ml olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasında kadınların lehine göreceli bir farklılık olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Diabetik 18 hastanın ortalama adiponektin düzeyi 16.90±12.15µg/ml, non diabetik 32 hastanın 21.58±11.02 µg/ml olarak bulundu. Nondiabetik olan hastalarda ortalama adiponektin düzeyi diabetik olan hastalara göre göreceli olarak daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Diabetik hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri (169.89±46.10), HbA1c (8.42±2.37) ve HOMA IR (3.82±4.16) düzeyleri nondiabetik hasta grubu ile karşılaştırıldığında diabetik hasta grubunda bu değerler daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HbA1c ve açlık kan şekeri için p<0.01, HOMA IR için p<0.05).

Küçük infarkt alanına sahip diabetik hastalarda ortalama adiponektin düzeyi (12.54±4.63), büyük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (18.58±13.82) ile karşılaştırıldığında küçük infarkt alanına sahip hastalarda daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Küçük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (19.75±12.46), büyük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (22.59±10.35) ile karşılaştırıldığında küçük infarkt alanına sahip hastalarda adiponektin daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Küçük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (12.54±4.63), küçük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (19.75±12.46) ile karşılaştırıldığında diabetik hastalarda bu değer daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Büyük infarkt alanına sahip diabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (18.58±13.82), büyük infarkt alanına sahip nondiabetik hastaların ortalama adiponektin düzeyi (22.59±10.35) ile karşılaştırıldığında diabetik hastalarda bu değer daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

TARTIŞMA

İskemik inmelere en önemli nedeni aterosklerotik olaylardır. Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterleri tutan endotelial disfonksiyon ve damar duvarı intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize, kompleks bir fenomendir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımına yol açmaktadır. Endotel hasarlanması sonucunda inflamatuvar süreç aktif hale gelmektedir (1-4). Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup sistemik inflamasyonun, ateroskleroz gelişiminin her safhasında rol oynadığı ispatlanmıştır.

Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son yıllarda anlaşılmaya başlanan, fizyolojik olarak aktif polipeptidlerden biri olan adiponektin son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.

Adipositlerin sadece yağ depolayan basit dokular olmayıp aynı zamanda enerji ve homeostazın kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynadığı saptanmıştır (5). Yağ hücrelerinin dolaşıma adipositokinler olarak adlandırılan çeşitli bioaktif proteinler salgıladığı ortaya konulmuştur. Kollajen benzeri aktif bir polipeptid olan adiponektin sadece beyaz yağ dokudan adiposit diferansiyasyonu boyunca sentezlenmektedir (6-8).

Deneyisel çalışmalarda, adiponektinin potansiyel anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikleri olduğunu belirlenmiştir (9, 10). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adhezyon moleküllerinde adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (9).

Adiponektin ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yok denecek kadar azdır. İskemik inme oluşumunda rolü olan diğer risk faktörleri çeşitli çalışmalarda doğrulanmış, ancak "adiponektin muhtemel bir bağımsız bir risk faktörü olabilir mi?" sorusu fazla irdelenmemiştir.

Adiponektinin aterosklerotik ajanlara karşı anti-inflamatuvar etkisiyle koruyucu rol oynayabileceği bazı deneyisel hayvan modellerinde gösterilmiştir (11). Matsuda ve ark. (12) adiponektin eksikliği olan farelerin arter duvarında kateterle hasar oluşturduklarında, bu farelerin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu neointimal kalınlaşmaya neden olduklarını göstermişlerdir. Yine aynı farelere adiponektin sunan adenovirüsler eklendiğinde hasarlı arter duvarındaki neointimal proliferasyonun düzeldiğini belirtmişlerdir. Okamoto ve ark.'nın (13) yaptığı diğer bir deneyisel çalışmada ise aterosklerotik adiponektin defisitli (APN-KO) farelerine adiponektin sunan adenovirüs eklendiğinde, APN-KO farelerinde artmış serum adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. Hotta ve ark. (14) serum adiponektin

seviyesinin, koroner arter hastalığı olan diabetiklerde, koroner arter hastalığı olmayan diabetiklerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada serum adiponektin konsantrasyonlarının, serum glikozu, insülin ve trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Serum HDL kolesterol düzeyleri ile ise pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Literatürde, iskemik inmeli hastalarda serum adiponektin düzeyini ölçen çalışmalar son derece sınırlı olup sonuçlar arasında bir uyum yoktur. Matsumoto ve ark.'nın (15) iskemik serebrovasküler hastalık ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştıran vaka-kontrol çalışmasında adiponektin düzeyi en düşük olan grup ile en yüksek olan grup arasında, inme riski açısından bir anlamlılık saptanmamıştır. Bu iki hasta grubundan bozulmuş glikoz metabolizması olan hastalar, diabetik ve metabolik sendromlu hastalar dışlandıktan sonra bile sonuçlar değişmemiştir. Chen ve ark.'nın (16) yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli diabetik hasta grubunda serum adiponektin seviyesi, iskemik inme olmayan diabetik hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yamamoto ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışmada ise; serum adiponektin seviyesinin açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseridler ve ürik asit ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Serum adiponektin seviyesinin HDL-kolesterol ile ise pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Biz bu çalışmada serum adiponektin seviyesine baktığımız 50 hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubu arasında adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). Nondiabetik hastalarda ortalama serum adiponektin seviyesi diabetik olan gruba göre yüksek olmasına rağmen aradaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu sonuçlar Matsumoto ve ark.'nın (15) iskemik inmeli hastalarda yaptıkları çalışma ile uyumluydu. Fakat Chen ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumsuzdu.

İskemik hasarlı beyin dokusunda, iskemik alan büyüklüğü ile serum adiponektin seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir literatür bilgisi mevcut değildi. Yaptığımız bu çalışmada, nöroradyolojik olarak küçük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile nondiabetik hastalar arasında ve büyük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile nondiabetik hastalar arasında serum adiponektin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Yine bizim çalışmamızda, küçük infarkt alanı olan diabetik hastalar ile büyük infarkt alanı olan nondiabetik hastalar arasında, serum adiponektin seviyeleri açısından anlamlı bir istatistiksel ilişki yoktu ($p>0.05$). Bu durum; iskemik serebrovasküler hastalıkta iskemik alan büyüklüğünde benzer etyopatogenez sorumlu olduğu için serum

adiponektin seviyesinin değişmeyebileceği yönünde bir bilgi sağlamaktadır.

Hasta grubunda serum adiponektin seviyesi ile açlık kan şekeri, insülin direnci, insülin ve HbA1c arasında negatif korelasyon vardı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine bu grupta adiponektin ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmada, adiponektinin akut iskemik inmeli hastalarda serum seviyelerinin normal kontrollere göre farklı olmadığı ortaya çıktı. Bu da iskemik inmede,

adiponektin molekülünün etkili bir rol oynamadığı kanaatini oluşturdu. Literatür araştırmalarımıza göre, bu konuda yapılmış çalışmalar son derece sınırlı olup, araştırma sonuçları arasında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Anti-inflamatuar ve anti-aterojenik özelliği bir çok çalışma ile gösterilmiş olan adiponektinin, en önemli nedeni aterotrombotik olaylar olan akut iskemik inmedeki etkinliğinin, daha geniş hasta gruplarında farklı çalışmalar ile ortaya konulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wolfe CDA. The impact of stroke. Br Med Bull, 2000; 56: 275-286.
2. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bulletin of the World Health Organization, 1999; 54: 541-553.
3. Hankey GJ. Stroke: How large a public health problem, and how can the neurologist help? Arch Neurol 1999; 56: 748-754.
4. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004; 109: 15-19.
5. Arner P. Not all fat is a like. Lancet 1998; 351: 1301-1302.
6. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26: 2442-2450.
7. Friedman JM. Obesity in the new millennium. Nature 2000; 404: 632-634.
8. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. Cdna cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gen transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 286-289.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponektin. Circulation 1999; 100: 2473-2476.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial Nf-Kb signaling through a C-Amp dependent pathway. Circulation 2000; 102: 1296-1301.
11. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: A new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Medicina Clinica 2005; 124: 388-395.
12. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. J Biol Chem 2002; 277: 37487-37491.
13. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. Circulation 2002; 106: 2767-2770.
14. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1595-1599.
15. Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease. Stroke 2008; 39: 323-328.
16. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 821.
17. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Corelation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci 2002; 103: 137-142.

Gönderilme Tarihi: 13.07.2011