

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE
KORONER ATEROSKLEROZ CİDDİYETİ İLE SERUM
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HİDAYET GÖKSOY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DURSUN DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2008

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE
KORONER ATEROSKLEROZ CİDDİYETİ İLE SERUM
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HİDAYET GÖKSOY

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DURSUN DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2008

TEŐEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin belirlenmesi ve hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU' na sonsuz minnet ve Őukranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KILIÇ, Prof. Dr. Ender SEMİZ, Prof. Dr. Asuman KAFTAN ve Doç. Dr. Halil TANRIVERDİ' ne sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet ÖZTÜRK, Dr. Özgür TAŐKÖYLÜ, Dr. Levent CERİT, Dr. Ömer ÇAĞLIYAN, Dr. Doğu KILIÇ, Dr. Ömer TÜRKER, Dr. Őükrü GÜR, Dr. Gül ÖZALP, Dr. Erdem DEMİR, Dr. Onur ARSLAN, Dr. Őükriye USLU ve hiçbir zaman unutmayacağımız Dr. Volkan ARSLAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili anneme, rahmetli babama, kardeşlerime, sabır, sevgi ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Őebnem GÖKSOY ve ailesi ile canım kızım Nehir Ece' ye sonsuz teşekkürler ediyorum.

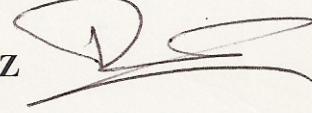
DR.HİDAYET GÖKSOY

Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU danışmanlığında Dr. Hidayet GÖKSOY tarafından yapılan “Koroner Arter Hastalığı Olan Bireylerde Koroner Ateroskleroz Ciddiyeti ile Serum Adiponektin Düzeyleri Arasındaki İlişki” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

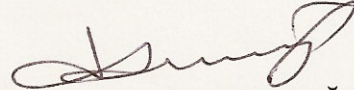
BAŞKAN Prof. Dr. Mustafa KILIÇ



ÜYE Prof. Dr. Ender SEMİZ



ÜYE Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Dekan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	IV
KISALTMALAR ÇİZELGESİ	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ATEROSKLEROZ	2
TANIM	2
ATEROSKLEROZ FİZYOPATOLOJİSİ	3
Normal Arter Duvarı	3
Aterosklerozda Rol Alan Hücreler	4
Ateroskleroz Patogenezi	5
ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ	8
Dislipidemi	8
Sigara	9
Hipertansiyon	10
Diyabetes Mellitus	11
C Reaktif Protein	11
Homosistein	12
Fibrinojen	13
YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN	13
KORONER ARTER HASTALIĞI TANI YÖNTEMLERİ	16
Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri	16
Fizik Muayene	16
Elektrokardiyografi ve Eforlu EKG	16
Ekokardiyografi	17

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	17
Pozitron Emisyon Tomografisi	18
Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
Bilgisayarlı Tomografi	18
Girişimsel Tanı Yöntemleri	19
Koroner Anjiyografi	19
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	34
SONUÇ	47
ÖZET	48
YABANCI DİL ÖZETİ	49
KAYNAKLAR	50

TABLolar ÇİZELGESİ

Sayfa No

Tablo – 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması	23
Tablo – 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	24
Tablo – 3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Tetkiklerinin Karşılaştırılması	26
Tablo – 4: Lezyonlu Koroner Damar Gruplarının Temel Özellikleri	28
Tablo – 5: Kontrol Grubu ile Lezyonlu Koroner Damar Gruplarının İkili Karşılaştırması	30
Tablo – 6: Adiponektinin Değişik Verilerle Korelasyonu	30
Tablo – 7: Hastalarda Koroner Lezyon Ciddiyetini Gösteren Gensini Skoru ile Değişik Verilerin Korelasyonu	33

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil – 1: Hasta ve Kontrol Gruplarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ve Miyokardiyal Performans İndeksi Ölçümlerinin Karşılaştırılması_____	25
Şekil –2: Serum Adiponektin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması_____	27
Şekil – 3: Serum Adiponektin Düzeylerinin Gensini Skoru ile Korelasyonu_____	31
Şekil – 4: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Arasındaki Korelasyon_____	31
Şekil – 5: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi Arasındaki Korelasyon_____	32

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
ADE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
AMP	Adenozin Monofosfat
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DMAA	Düşük Moleküler Ağırlıklı Adiponektin
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	Elektrokardiyografi
HB-EGF	Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat-1
KABG	Koroner Arter By-pass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAG	Koroner Anjiyografi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KVS	Kardiyovasküler Sistem
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
NF-B	Nükleer Faktör- B
NO	Nitrik Oksit
NCEP ATP	National Cholesterol Education Progame Adult Therapie Panel III

PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
SR-A	Scavenger Reseptör A
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TKD	Türk Kardiyoloji Derneği
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TZD	Thiazolidinedione
VCAM	Damarsal hücre adezyon molekülü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
YMAA	Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), efor anginasından, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni olan ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıyla karakterize 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır (2). Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir. Bu da yeni risk faktörlerinin araştırılmasını sağlamış ve son yıllarda C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektinin de KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir (3). Hipertansiyon, DM, metabolik sendrom (MS) ve sigara kullanımı gibi durumlarda serum adiponektin düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (3,4).

Adiponektin, adipositlerden salgılanan 244 aminoasitten oluşan apM1 geni tarafından kodlanan bir adipositokindir. İskelet kasında bulunan AdipoR1 ve karaciğerde bulunan AdipoR2 olmak üzere iki reseptörü vardır (5). Adiponektinin fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla beraber, endotelial hücreler ve makrofajlarda, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (6).

Bu çalışmada, anjiyografik olarak farklı KAH gruplarında, serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Tanım

Kardiyovasküler hastalıkların, tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen günümüzde ateroskleroz ve ona bağlı ölümler, halen dünyada ve ülkemizde en başta gelen ölüm nedenleridir. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) hazırladığı raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde; KAH birinci, inme ise dördüncü sırada yer almaktadır (7).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybıyla karakterize olan ve 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur (2). Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bu hastalığın komplikasyonları dolaşım sisteminin bazı bölgelerinde fokal olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bu fokal olma özelliği ateroskleroz gelişimi açısından hiperlipidemi, HT, DM ve sigara gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arter sisteminin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum ateroskleroz gelişiminde, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle birlikte rol aldığını göstermektedir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifürkasyon noktaları ile arterlerin proksimal bölümlerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir (8).

Ateroskleroz Fizyopatolojisi

Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı, en içte bulunan ve lümeni çevreleyen tunika intima, düz kas hücrelerinden oluşan tunika media ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır.

Tunika İntima: Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. İntima tabakası, media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. İntima tabakasını oluşturan temel yapılar, arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir (9). Farklılığın düzeyini kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler, arterlerin bifürkasyon yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir. İntima tabakası yenidoğan döneminde sadece birkaç mikrometre kalınlığında iken, yaşam boyu ilerleyici intimal kalınlaşma olur ve erişkin aortasında, birkaç yüz mikrometre kalınlıkta olabilir. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerin sürekli birikimine bağlıdır (2).

Tunika Media: Arter duvarının en geniş tabakası olan media tabakası, vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücreleri, arterin hücre kütesinin büyük kısmını oluşturur. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

Tunika Adventisya: Arter duvarının en dış kısmını oluşturan adventisya tabakası bağ dokusu yapısındadır. İç kısmı fibröz olup, kollagen ve elastinden oluşmaktadır. Media tabakasından uzaklaştıkça, bunların yerini gevşek bağ dokusu almaktadır. Adventisya tabakası, bunların yanında fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını da içermektedir. Aynı zamanda, medianın 1/3 dış kısmına penetre olan kan ve lenf damarları da adventisya tabakasında bulunmaktadır.

Aterosklerozda Rol Alan Hücreler

Endotelyum Hücreleri: Vasküler endotelyum insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan, arter duvarı ile kan elamanları arasında bariyer oluşturmak ve damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş tek sıra dizilmiş epitelyal hücrelerden oluşan tabakadır (10). Endotelyum, damar duvarında antitrombojenik ve seçici geçirgen bir yüzey oluşturup, pek çok vazoaaktif madde salınımından sorumlu olan metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur (2). Bu seçici geçirgen yüzeyden transendotelyal permeabilite, moleküllerin büyüklüğüne ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak hassas bir şekilde kontrol edilmektedir. Yine endotel hücreleri salgıladıkları nitrik oksit (NO), endotelin- 1 gibi vazoaaktif maddeler ile düz kas hücre kontraktilesini etkileyerek damar tonusunu da belirlerler (11).

Düz Kas Hücreleri: Normal arter duvarında özellikle media tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Düz kas hücreleri lokal olarak endotelyum tarafından salgılanan vazoaaktif maddeler, çevre dokularda üretilen metabolitler veya sempatik sinir uçlarından gelen uyarılarla kontrol edilir. Düz kas hücreleri, aterosklerotik plağın oluşumu sırasında mediadan intimaya göç ederek fibroproliferatif evrede rol alırlar. Yine düz kas hücreleri makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluşmasında da rol alırlar (10).

Makrofajlar: Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Kemotaktik maddeler tarafından uyarılarak, dolaşımdan intimaya göç eden monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar salgıladıkları mediyatörler ile düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu uyarırlar. Makrofajlar, aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler olup, düz kas hücreleri ile beraber köpük hücrelerini de oluştururlar (2).

Trombositler: Trombositler, komplike aterosklerotik plaktaki en önemli hücreler olup, içerdikleri granüllerde çeşitli sitokin ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Hassas aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla aktive olan trombositler, salgıladıkları sitokinler ile fissüre ya da rüptüre olarak komplike olan aterosklerotik

bölgede toplanarak trombüs oluşumuna neden olurlar ve böylelikle akut koroner sendromlara (AKS) yol açarlar (2).

Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları geçmişten günümüze kadar merak uyandırmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1856’ da aterosklerozun, lipidleri de içeren plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştür (12). Başka bir patolog olan Von Rokitansky, aterosklerotik lezyonun arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştür (2). Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov, aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlemiş ve kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürmüştür. Birkaç yıl sonra iki Rus araştırmacı, Starokadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu göstermişlerdir. 1950’ lerde Florey ve arkadaşları ise endotelial hasarın lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstermişlerdir (2,13).

Moleküler tıbbın gelişmesi ile ateroskleroz patogenezi için daha güçlü hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edilene Ross ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan “ hasara yanıt ” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (14). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (hiperlipidemi, sigara, HT, DM, vb.) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilirler. Endotel disfonksiyonu tek sıra hücrelerden oluşan bu tabakanın kan ile damar duvarı arasındaki bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucu olarakta gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotel permeabilitesinde değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve growth faktörlerin salınmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır. Endotelial dengenin bozulmasıyla, endotel geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon etkilenip, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar

tetiklenir. NO aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden birisidir (15). Endotel hasarıyla birlikte küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir. Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının yapısında bulunan proteoglikanlara bağlanmaktadır. Bu da onların intimada kalış süresinin uzamasına, oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğiliminin artmasına neden olmaktadır (8,16).

Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken evresinde diğer bir basamakta lökositlerin intimada toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücreleri genellikle lökositlerin adhezyonuna direnç gösterirler. Endotel hasarı başladıktan sonra lökositler endotele yapışırlar. Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adhezyon moleküllerinin (selektinler, intersellüler adezyon molekülleri (ICAM), damarsal hücre adhezyon molekülleri (VCAM)) ekspresyonu, monositler ve T lenfositlerinin endotele adhezyonunu düzenlemektedir. Bu adhezyon molekülleri lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasını sağlamaktadırlar. Endotel hücrelerine tutunan lökositler, kemokinler ve çeşitli kemoatraktan moleküller (örn., monositlerin göçü için monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)) yardımıyla intimaya göç etmeye başlarlar. İntima içine geçtikten sonra monositler makrofajlara dönüşür ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisiyle yüzeylelerinde çöpçü reseptörler belirir. M-CSF aracılığıyla lipidler hücre içine alınır ve monositler çoğalıp, farklılaşarak makrofaj köpük hücrelerine dönüşürler. Endotel hücreleri altına yerleşen makrofaj köpük hücreleri ve T hücrelerinden oluşan bu karakteristik lezyon, aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgidir (15). Yağlı çizgi içerisindeki T hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte çeşitli sitokinler (tümör nekrozis faktör- β , γ -interferon), fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özelleşmiş enzimleri vasıtasıyla elastin ve kollajeni yıkar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler. Aynı zamanda bu düz kas hücreleri, daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler salgırlar (15,17).

Plağın makrofaj-lipid içeriği, T lenfositler ve fibromusküler içerik (düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks); subintimal bölgeye hücre göçü, hücre proliferasyonu ve fibröz doku yapımıyla beliren bir kısır döngüye girerler. Bu süreç sonunda intimal kalınlaşma ve ara lezyonlar oluşup, aterom yeniden yaplanır. Salgılanan kemoatraktan maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar (14). Sonuçta, ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz başlıkla karakterize fibröz plak oluşur. Nekrotik çekirdek, lipid içeriğini plağa boşaltarak apoptoz ve nekroza uğrayan makrofajlardan oluşmaktadır. Fibröz başlıkta ise mediadan intimaya göç eden düz kas hücreleri, kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (18). Aterosklerotik plaklarda, fibröz plağın rüptürü olmasıyla komplike lezyonlar oluşur. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aterosklerotik süreci kategorize etmek amacıyla, ateroskleroz lezyonlarının ilerleme sürecindeki morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle, klinik sonuçlar bütünleştirilerek 1995 yılında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) tarafından lezyonlar sekiz farklı tipe ayrılmıştır (19).

Tip I Lezyon: En erken evrede görülen lezyonlardır. Minör lipid birikimi ve seyrek makrofaj kökenli köpük hücreleri ile karakterizedirler. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar.

Tip II Lezyon: Makrofaj kökenli köpük hücreleri tip II lezyonlarda daha fazla sayıda bulunurlar ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu lezyonlar az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid ile dolu düz kas hücrelerini de ihtiva ederler.

Tip III Lezyon: Patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateromun ilk olarak fark edildiği evredir. Tip II lezyonlarla arasındaki en önemli fark, küçük ekstraselüler lipid birikintilerinin varlığıdır. Lipid birikintileri ekstraselüler matriksi

genişletir ve intimanın hücrel organizasyonunu bozar. Tip III lezyonların varlığının, ileride ortaya çıkabilecek klinik hastalığı öngördüğüne inanılmaktadır (2).

Tip IV Lezyon: Tip IV lezyonlarda ekstraselüler lipid miktarı, kolesterol birikintileriyle dolu hücreden yoksun bir havuz oluşturacak şekilde artmıştır. Lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş olup düz kas hücreleri ile bağ dokudan oluşan ince bir tabaka ile kaplanmıştır. Adventisyal vaza vazorumlar, plağın derin kısımlarına doğru gelişmeye başlar. Bu evrede arter, lümen volümünü korumak amacıyla yeniden şekillenir. Damarın dış konturu oval hale gelir ve bu nedenle bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur (2).

Tip V Lezyon: Tip IV lezyonlardaki, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokunun artışı ile karakterizedir. Buradaki fibrozize, çoğalan kollajen, proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri neden olmaktadır. Kollajen, genellikle bu lezyonların baskın özelliği haline gelmektedir ve plak hacminin çoğunu oluşturmaktadır. Plak içine kılcal damar gelişimi, tip IV lezyonlarla kıyaslandığında daha belirgindir. Tip V lezyonlar genelde, arterin yeniden şekillenme ile kompanse edebileceğinden çok daha büyük olduğundan, lümen daralmasına neden olurlar. Plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Rüptüre açık tip V lezyonlarda tipik olarak, plak ve çevre normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz tabaka bulunmaktadır (2).

Tip VI,VII,VIII Lezyonlar: Tip VI lezyonlar, trombotik birikintiler veya kanama ihtiva eden plaklardır. Tip VI lezyonların oluşmasındaki en önemli neden plak rüptürüdür. Subendotelyal fibröz dokuda yırtılmalar ve ülserasyonlar sık olarak görülmektedir. AMİ ve kararsız angina pectoris gibi klinik olayların ortaya çıkması çoğunlukla tip VI lezyonlara bağlıdır (2). Tip VII ve tip VIII lezyonlar, çok az miktarda lipid içeren ya da hiç lipid içeriği olmayan, kalsiyum birikintileri (tip VII lezyonlar) veya baskın olarak kollajenden (tip VIII lezyonlar) oluşan ileri evredeki plaklardır. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlara göre daha karardır (2).

Ateroskleroz Risk Faktörleri

Dislipidemi: Yüksek serum total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler

(20). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir (21).

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (22). Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan statinler ile yapılan çalışmaların sonucunda, LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile majör koroner olaylarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (21,23-25).

Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini % 2-3 artırmaktadır (26,27). Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (28-30). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotik asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler (31).

Sigara Kullanımı: Sigara kullanımı KAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. İskemik kalp hastalığı tüm sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40' ına neden olmaktadır (32). Ülkemizde de TEKHARF çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (33). Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (32). Sigara içiciliği KAH riskini iki- üç kat artırıp, diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Sigara içenlerde Mİ ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla artmaktadır (34). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden

olabilmektedir (32). Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (35,36).

Sigaranın kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile miyokard oksijen sunumunu azaltmasının yanı sıra, aterotromboz üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur (37). Yine sigara kullanımı, LDL kolesterolün oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağlı koroner vazodilatasyonu bozabilir. Kronik sigara tüketimini takiben disfonksiyone endotele bağımlı olarak, bozulmuş NO biyosenteziyle ilişkili bozulmuş koroner vazodilatör yanıt söz konusudur (38).

Hipertansiyon (HT): HT prevalansı giderek artan bir risk faktörü olup, aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık %35' inden sorumludur (32). KAH hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir (39). HT' nun bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gibi mekanizmalarla kardiyovasküler riski artırıcı etkisi mevcuttur (40).

Kardiyovasküler risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik hipertansiyonun da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (32). Yine sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olay açısından artmış riskle ilişkilidir (41,42). Damar duvarı sertliğinin potansiyel bir göstergesi olan nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan Mİ açısından güçlü bir göstergedir (43,44). HT olan ve AMİ geçiren kişilerde, Mİ sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar normotansiflere göre daha fazla oranda izlenmektedir (32).

Diyabetes Mellitus (DM): DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırmaktadır (45). Mİ hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, Mİ geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (46). Bunun için DM, NCEP ATP III kılavuzunda KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (21).

Tip II DM' li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış TG düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur (47). Yine diyabetik hastalarda, lipoprotein oksidasyonunda, fibrinojende ve trombosit agregasyonunda artış mevcut olup, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri ve hiperinsülinemi ile ilişkili bozulmuş endotel fonksiyonu mevcuttur (48). DM' li hastalarda vasküler komplikasyonların gelişiminde HT önemli bir risk faktörüdür. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (49). Bu olgularda hipertansiyon agresif bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır (50). Yine diyabetik hastalarda dislipidemi kontrolünde çok önemli olup, NCEP ATP III kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100 mg/dl) belirlemiştir (21).

C-Reaktif Protein (CRP): Esas olarak karaciğerden kaynaklanan CRP, beş tane 23 kDa' luk alt birimlerden oluşup, insanın doğuştan immün yanıtında majör rol oynayan pentraksin ailesinin dolaşımdaki üyesidir (32). İnflamasyon aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Aterosklerozun ilk lezyonu olan yağlı çizgi oluşumunda, interlökin 1 ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinler subendotelyal bölgede monosit ve lökositlerin toplanmalarına katkıda bulunmaktadırlar. Akut faz reaktanı ve inflamasyon belirteci olan CRP' nin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32,51). İnflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımını etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (52-54). CRP' nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde (Hs CRP) kişilerde; Mİ, inme, PAH ve ani ölüm riski ile bağımsız

olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (55-57). Artmış Hs CRP düzeyi tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (58-60). Troponin yüksekliği saptanmayan akut koroner sendromlu kişilerde, Hs CRP' nin ölçülmesinin prognostik değeri olup, hastaneye başvurulduğunda inflamatuvar yanıtın artmış olması sonraki dönemde plak rüptürünün belirleyicisi olabilir (61). Sigaranın bırakılması, egzersiz, diyet, kilo kaybı Hs CRP' yi ve kardiyovasküler riski düşürmektedir (32). Yine statinler, fibratlar ve niasinin de LDL kolesterolü düşürücü etkilerinin yanı sıra Hs CRP düzeylerini de düşürürler (62). Yeni risk faktörleri içerisinde Hs CRP, en yüksek öngörüsüne sahiptir. Homosistein, fibrinojen ve lipoprotein a' nın aksine Hs CRP global risk öngörüsüne prognosa ilişkin verilerde eklemektedir (32).

Homosistein: Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilizasyon ile türeyen sülfidril içeren bir aminoasittir. Kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda şiddetli hiperhomosisteinemi gelişerek, venöz tromboembolizm ve prematüre aterosklerozu neden olabilmektedir (32,63). Artmış homosisteinin endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyona yol açan interlökin 8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi olumsuz etkileri mevcuttur (32). Şiddetli hiperhomosisteineminin aksine hafif homosisteinemi, folik asitin diyetle yetersiz alınmasına bağlı olarak genel popülasyonda sık olarak görülmektedir (64). Yine homosistein düzeyi hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği ve metotreksat, karbamezapin gibi folat antagonistleri alanlarda yükselme eğilimindedir (32).

Homosistein düzeyi taramasının lipid düzeyi ölçülmesine ve Framingham risk skoru değerlendirmesine ek faydasını gösteren kanıt olmadığı için kullanımı sınırlandırılmıştır. Böbrek yetmezliği zemininde geleneksel risk faktörü olmayanlarda, prematüre aterosklerozu olanlarda veya aile öyküsünde genç yaşta MI ve inme olan özel hasta popülasyonlarında homosistein ölçümü kullanılabilmektedir (32).

Fibrinojen: Plazma fibrinojen düzeyinin trombosit agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkileyerek KAH, PAH ve inme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). CRP gibi fibrinojende akut faz reaktanı olup inflamatuvar yanıt sırasında artar. Fibrinojen düzeyi yaş, obezite, sigara içme, diyabet, LDL kolesterol düzeyi ile pozitif, HDL kolesterol ve fiziksel aktivite ile ters korelasyon göstermektedir (65). CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değerinin daha kısıtlı olması nedeniyle fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yine fibrinojen düzeyi kişiler arasında CRP' den daha geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir. Ayrıca fibrinojenin kadınlar, östrojen tedavisi alanlar ve sigara içenlerde yüksek saptanması da sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (32).

YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipi olup adipositlerden oluşmaktadır. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının % 15–20' ni, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20–25' ni yağ dokusu oluşturmaktadır. Yağ dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir organ olarak görev yapmaktadır (66,67). Yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmekte olup bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir.

Adipoz doku tarafından sentezlenen 244 aminoasitten oluşan ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin; kollajen VIII, X, ve C Iq ile önemli derecede yapısal benzerlik gösteren adipositokin ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir (68,69). Adiponektin beyaz yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusundan salgılanmakta olup, apM1 cDNA tarafından kodlanmaktadır. Adiponektin; GBP28, adipoQ, ACRP30 isimleriyle de adlandırılmaktadır (70).

İnsan adiponektin geni 3q27' de lokalize olup, adiponektin sinyal alanı kollajen yapımının hakim olduğu bir N – terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C – terminal kısımdan oluşmaktadır. C – terminal kısım, kollajene benzeyen fibröz alan ve C1q komplemanına benzeyen globüler alan olmak üzere iki farklı bölümden oluşmaktadır. Bundan dolayı çözünür kollajen ailesinin bir üyesi olarak da kabul edilmektedir (70). Adiponektinin serumda çok sayıda oligomerik formu bulunup, düşük moleküler ağırlıklı (DMA) ve yüksek moleküler

ağırlıklı (YMA) formları trimer ve heksamer yapıdadır. Yüksek moleküler ağırlıklı form intrasellüler adiponektinin büyük kısmını oluşturmaktadır (71). Yüksek moleküler ağırlıklı form glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkin olup, adiponektinin aktif formudur. Düşük moleküler ağırlıklı form ise dolaşımdaki baskın adiponektindir (71,72). Adiponektinin iki reseptör formu klonlanmıştır. AdipoR1 adiponektinin globüler C-terminal alanına afinitesi daha fazladır. AdipoR1 iskelet kasında daha fazla bulunurken, adipoR2 karaciğerde daha baskındır (5). Adiponektin reseptörlerinin uyarılması veya baskılanması adenosin monofosfat (AMP) kinaz ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) bağlantılı yağ asidi oksidasyonu ve glukoz geri alımını düzenlemektedir (5). Adiponektin reseptörleri pankreatik beta hücrelerinde (73), makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda da belirlenmiştir (74).

Adiponektinin başlıca anti-inflamatuvar, insülin duyarlılığını arttırıcı, anti-aterosklerotik ve anti-apoptotik etkileri mevcuttur (75,76). Anti-inflamatuvar etkinliğini başlıca inflamatuvar sitokinlerin etkilerini antagonize ederek gösterir. TNF-alfa, IL-6 ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini düşürebilir (77). Bunun dışında, cAMP protein kinazı aktive ederek, endotelial NF-B sinyaline bağlı adhezyon molekülü ekspresyonunu, makrofajın SR-A reseptörünü inhibe ederek köpük hücresi oluşumunu, miyelomonositik hücre proliferasyonunu, PDGF, EGF ve HB-EGF tarafından stimüle olmuş düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu etkileyerek anti-inflamatuvar etkinlik gösterir (78-80).

Dolaşımdaki adiponektinin kaynağı adipoz doku olup, visseral-omental adipositler tarafından adiponektin salgılanması, subkutan adipositler tarafından adiponektin salgılanmasından daha fazladır. Leptin ve TNF- alfa' nın aksine adiponektinin doku ekspresyonu ve plazma konsantrasyonu obezitede azalmaktadır (81). Adiponektinin doku ekspresyonu zayıf kişilerde daha fazla olup yüksek adiponektin düzeyleri daha yüksek derecelerde insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (77). İnsülin direnci Tip II DM gelişiminde en önemli etken olup patogeneze birçok faktör rol almaktadır. Bunlar arasında adipoz doku ve obezite oldukça önemlidir. Obezite ile plazma adiponektin düzeyi negatif, buna karşın adiponektin düzeyi insülin duyarlılığı ile pozitif korele olup, kilo kaybından sonra plazma adiponektin

düzeyi artmaktadır (82). Kilo verilmeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (83). Plazma adiponektin düzeylerinin yalnızca obezlerde değil; aynı zamanda tip II DM, HT ve KAH gibi sıklıkla obezite ile ilişkili olan bazı hastalıklarda da azaldığı gösterilmiştir (72,75,81).

Adiponektinin glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkileri ile insülin direncini azalttığı düşünülmektedir. Adiponektin kas hücrelerinde glukoz transportunu ve serbest yağ asidi oksidasyonunu hızlandırır. Hepatik glukoneogenez enzimleri üzerine olan etkileri ile glukoz üretimini baskılar ve böylece plazma serbest yağ asidi, TG ve glukoz düzeylerini azaltır (84). İnvivo koşullarda kronik uygulamalarda adiponektin enjeksiyonunun plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonu insülin direncini azaltıp, doku yağ oksidasyonunu artırıp, dolaşımdaki yağ asidi seviyesi ve TG konsantrasyonunu azaltmaktadır. Adiponektinin deneysel çalışmalarda β -oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin ekspresyonunu artırıp, periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) düzeylerini arttırarak ve glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin sensitivitesini arttırdığı ortaya konulmuştur. İnsanlarda da adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (85). Tiazolidinedion (TZD) grubu olan oral antidiabetik ilaçların, insülin duyarlaştırıcı etkinliğinde peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR γ) agonisti etkisi rol oynamaktadır. TZD grubu insülin duyarlaştırıcı ajan olan rosiglitazonun, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan olgularda plazma adiponektin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum PPAR γ agonizminin adiponektin gen modülasyonunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Klinik olarak insülin direnci olan kişilerin TZD ile tedavisi vücut ağırlığını etkilemeden plazma adiponektin konsantrasyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır (86). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (87). Yine bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan temokapril ve bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (88).

KORONER ARTER HASTALIĞI TANI YÖNTEMLERİ

Koroner arter hastalığı tanısında girişimsel olan ve olmayan birçok tanı yöntemi olmasına karşın, tanıda halen altın standart yöntem, koroner anjiyografidir (89).

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

Fizik Muayene: Koroner arter hastalığında fizik muayene genellikle normal olup, tanıda detaylı bir anamnez daha önemlidir. Hastada iskemi sırasında S3 veya S4, papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetmezlik üfürümü, pulmoner ödeme bağlı raller gibi KAH' na spesifik olmayan fizik muayene bulguları saptanabilir. Yine hastalarda tansiyon yüksekliği, ksantomlar, periferik ateroskleroza bağlı zayıf nabız ve periferik ülserler gibi KAH risk faktörleriyle ilişkili fizik muayene bulguları da gözlemlenebilir.

Elektrokardiyografi (EKG) ve Eforlu EKG: İstirahat EKG' si kolay erişilebilirliği, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle KAH tanısında en sık kullanılan tanı aracıdır. EKG iskemi ve lokalizasyonu ile aritmiler, geçirilmiş Mİ, sol ventrikül hipertrofisi gibi iskemiyle ilişkili durumlar hakkında faydalı bilgiler verebilmektedir. Ancak hastalarda EKG' nin normal olması KAH' nı ekarte ettirmeyip, KAH şüphesi olanlarda ileri stres testleri ve koroner anjiyografik tetkikler yapmak gereklidir. Egzersiz EKG testi KAH tanısı, revaskülarizasyon tedavisi sonrası değerlendirme, fonksiyonel kapasitenin ve prognozun belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Egzersiz testi protokollerinde kalp hızı ve kan basıncının artışı ile kardiyak oksijen tüketiminin artırılması sonucu gelişen miyokardal iskemi araştırılır. Sık olarak kullanılan treadmill egzersiz testi, ulaşılması kolay ve maliyeti düşük olan bir testtir. Egzersiz stres testinin duyarlılığı %45-67 arasında, özgüllüğü ise %72-90 arasındadır (90). Egzersiz stres testinin kadınlarda erkeklere göre yüksek bir yanlış pozitif oranı mevcuttur (90,91). Tek başına egzersiz stres testi miyokard iskemisinin dağılımının lokalize edilmesi ve boyutunun saptanmasında yeterli değildir. Yine egzersiz stres testi başlangıç EKG' sinde 1mm den fazla ST depresyonu, komplet sol dal bloğu (LBBB), preeksitasyon sendromu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda uygun bir tanı yöntemi değildir (91).

Ekokardiyografi: Ekokardiyografi sol ventrikül duvar hareketlerinin, sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, geçirilmiş Mİ varlığında anevrizma yada trombüs mevcudiyeti ile Mİ sonrası mekanik komplikasyonların saptanmasında yardımcıdır. İstirahat ekokardiyografisi miyokardiyal disfonksiyonu tespit etmesine rağmen, disfonksiyone miyokard alanında canlılığı tespit etmede yetersizdir. Stres ekokardiyografi ise KAH' ın tanısı yanında prognozuna ilişkin önemli bilgiler vermektedir. Stres ekokardiyografi de sol ventrikülün boyut, global fonksiyon, bölgesel duvar hareket kusurları ile hastaların iskemik eşik düzeyi de değerlendirilebilmektedir. Fiziksel egzersiz yapamayan hastalarda farmakolojik stres ekokardiyografi için dobutamin ve vazodilatörler (dipirimidol veya adenozin) ilaçlar kullanılmaktadır.

Stres ekokardiyografide istirahatde elden edilen görüntülerle, stres sırasında elde edilen görüntüler karşılaştırılır. Strese karşı verilen normal yanıt; hiperdinamik duvar hareketlerinin gelişmesi, sistol sonu hacimde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunda artış olmasıdır. Bifazik yanıt, yani düşük düzeyli egzersiz ve farmakolojik stres ile istirahattaki hipokinetik veya akinetik olan bölgenin kontraktilesinde bir iyileşme olması, ancak stresin devam etmesi ile bu kontraktilitenin tekrar azalması hücrel canlılığa işaret eden bir yanıttır. Ancak stres ekokardiyografi de stres ile değişmeyen istirahatteki duvar hareket anormallikleri ise infarktüsü göstermektedir. Yine stres sırasında ejeksiyon fraksiyonunda bir azalma ve sistol sonu hacim artışı yoğun iskeminin bir göstergesidir. Stres ekokardiyografi aynı zamanda prognozla ilgili de vermekte olup, iskeminin yaygın ve düşük kalp hızlarında meydana gelmesi kötü prognozu göstermektedir (90).

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS): Nükleer kardiyolojik testler başlıca miyokard perfüzyonunun, sol ventrikül hacim, segmenter ve global fonksiyonların değerlendirilmesi ile miyokardiyal canlılığın tespitinde kullanılmaktadırlar. Bu testlerin diğeri bir özelliği de tanısalları kullanımının yanı sıra prognozla ilişkili de önemli bilgiler vermesidir. Yine kardiyak BT ve MR tetkikleri daha çok anatomiye dayalı bilgiler verirken, nükleer testler fonksiyonel bilgiler vermekte olup, miyokardiyal perfüzyonun yanı sıra ventriküler volüm, ejeksiyon fraksiyonu gibi ventriküler fonksiyon parametreleri de değerlendirilebilmektedir. Tl-

201 ve Tc-99m MIBI, tetrofosmin nükleer kardiyolojik tetkiklerde en sık kullanılan ajanlardır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi, KAH' ın tanısında stres ekokardiyografi ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (90).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Pozitron emisyon tomografisi günümüzde kardiyolojide daha çok biyomedikal araştırmalarda kullanılan non invaziv bir radyonüklid görüntüleme yöntemi ve tanı aracıdır. Bu non invaziv yöntem miyokard kan akımının belirlenmesi, metabolik parametrelerin ve hücrel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmakla beraber, başlıca kullanım alanı olan miyokard canlılığının değerlendirilmesinde en geçerli referans yöntemdir (90,91).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Kardiyak MR, kalp hastalıklarının tanısında ve takibinde önemli bilgiler vermekte olup rezolüsyonu daha iyi olan MR aletlerinin yaygınlaşması ile klinik kullanımı daha da artmıştır. Manyetik rezonans görüntülemenin girişimsel bir yöntem olmamasının dışında, vücudun büyük bir bölümünü aynı anda değerlendirilebilmesi önemli bir avantajdır. Ayrıca atan kalbin hareketli görüntüleri de elde edilebilmektedir. Kalp ve diğer organlar değişik açılardan incelenebildiği için kompleks anatomik anormallikler daha iyi değerlendirilebilmektedir. Kardiyak MR yöntemi ile iskemik kalp hastalıkları, miyokard hastalıkları, sağ ventriküler anormallikler, perikardiyal hastalıklar, kardiyak tümörler, kapak hastalıkları, torasik aortik hastalıklar, pulmoner arter hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları gibi kardiyak hastalıklar hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kardiyak çok kesitli BT anjiyografi son yıllarda kullanılmaya başlayan, miyokard, koroner arterler, pulmoner damarlar, torasik aorta, perikard, kardiyak kitleler ve kalp içi trombus değerlendirilmesini sağlayan non invaziv bir tanı yöntemidir. Kardiyak BT özellikle yüksek risk gruplarında KAH erken tanısında sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Koroner BT' nin konvansiyonel anjiyografiden en önemli farkı damar lümenine ek olarak damar duvarında göstermesidir. Bu da damar duvarındaki aterosklerotik değişikliklerin

lümen içi stenoza olmadan değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Yine kardiyak BT görüntüleri ile koroner arterlerdeki kalsiyum depozitleri gösterilerek ve kalsiyum skorlaması da yapılabilir.

Girişimsel Tanı Yöntemleri

Koroner Anjiyografi: Koroner anjiyografi periferik bir arterden (genellikle femoral arter) yerleştirilen kateterlerin koroner arterin orjinine kadar ilerletilmesi ve kateterin içerisinden verilen radyopak maddelerle x-ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Koroner anjiyografi bir takım kısıtlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir (89). Koroner anjiyografi ile koroner darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve kollateral damarların da değerlendirmesini sağlamaktadır (şekil 1). Bunun yanı sıra, koroner spazm provakasyon testleri de koroner anjiyografi sırasında yapılarak vazospastik anjının kesin tanısı konulabilmektedir.

İlk kez 1929 yılında bir cerrah olan Werner Forsman sol antekübital ven aracılığıyla sağ atriya bir kateter yerleştirilerek sağ kalp kateterizasyonu yapmıştır. Bu ilk kateterizasyonun ardından 1940' lı yıllarda Andre Cournand ve Dickinson Richard anjiyografinin kardiyak pratiğe girmesini sağlamışlar ve 1959 yılında Mason Sones tarafından ilk olarak selektif koroner anjiyografi uygulanmıştır (92). Bu tarihten itibaren koroner anjiyografik tetkik yöntemi hızlı bir şekilde gelişmiş, geniş çaplı kateterlerin yerini daha küçük çaplı, yüksek hızda enjeksiyona ve minimal invaziv olarak işleme olanak tanıyan kateterler almıştır. Bu da hastaların hastanede kalış süresini ve komplikasyonları azaltmıştır. Koroner kateterlerin modifikasyonu Amplatz ve Judkins tarafından yapılmıştır. Bugün kullanılan Judkins tekniğinde her koroner arter için bir kateter ve sol ventrikül enjeksiyonu için pigtail kateteri olmak üzere önceden şekillenmiş 3 katetere ihtiyaç vardır (89).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

Haziran 2007 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan koroner anjiyografisi yapılacak olanlar çalışmaya alındı. Anjiyografik olarak koroner arterleri normal saptanan 33 kişi (16 erkek, 17 kadın; ortalama yaş $54,8 \pm 10,7$ yıl) kontrol grubunu, koroner arterlerinde lezyon saptanan 86 kişi de (70 erkek, 16 kadın; ortalama yaş $60,0 \pm 9,5$ yıl) hasta grubunu oluşturdu. Hastalar ise, koroner arter lezyon ciddiyetine göre; tek damar (13 erkek, 5 kadın), iki damar (15 erkek, 1 kadın) ve ≥ 3 damar (42 erkek, 10 kadın) lezyon gruplarına ayrıldı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların koroner anjiyografi öncesinde detaylı anamnezleri alınıp, tam bir fizik muayenesi yapılarak KAH risk faktörleri tespit edildi. Yapılan fizik muayene sonrası laboratuvar testleri ve 12 derivasyonlu istirahat EKG' leri çekilip, transtorasik ekokardiyografik tetkikleri ve sonrasında koroner anjiyografileri yapıldı.

Herhangi bir enfeksiyon hastalığı veya metabolik parametrelerini etkileyebilecek durumları olanlar (hikayesinde ve yapılan tetkik sonuçlarında tiroid bozuklukları, anemi, malignite, renal ve karaciğer fonksiyon bozuklukları tespit edilen hastalar) çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış olup, çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından da 05.11.2007 tarih ve 10 sayılı kurul toplantısında onanmıştır.

Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya alınan tüm olguların, 12 saatlik açlık kanında rutin biyokimyasal tetkikleri (glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid, kreatinin, üre, tam kan sayımı, CRP vb.) yapıldı.

Ayrıca serum adiponektin düzeyi için hastalardan 10 cc kan örneği alınarak, 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örnekleri – 20 °C de laboratuvar koşullarında bekletilip, Elisa yöntemi (Adiponektin ELİSA BioVendor, BioVendor lab. Medicine, Inc, Czech Rep) ile serum adiponektin düzeyleri ölçüldü.

Ekokardiyografik İnceleme

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitüs pozisyonunda Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda yapıldı (93).

Parasternal uzun eksen penceresinden sol atriyum boyutu, sol ventrikül duvar kalınlık ve çapları, M-mod yöntemiyle ölçüldü. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (g) hesaplandı (94). Bunun da beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (g/m^2) elde edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) iki boyutlu (2D) yöntemle Simpson kuralına göre hesaplandı.

Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken doluş ve geç doluş (atriyal) akım hızları oranı (E/A oranı), E dalgası deselerasyon zamanı (DZ), isovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçüldü. Apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kullanılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) değerlendirildi (95).

Sol ventrikül global fonksiyonunu değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde PW Doppler yöntemi kullanılarak Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI, Tei indeks) şu formülle hesaplandı: (isovolümik kontraksiyon zamanı+İVRZ)/ aortik ejeksiyon zamanı (EZ) (96).

Koroner Anjiyografik İnceleme

Koroner anjiyografi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı kateter laboratuvarında, standart Judkins tekniği kullanılarak femoral arter yolu ile yapıldı. Tüm hastalarda sol ve sağ oblik düzlemlerde, kraniyal ve kaudal açılarla alınan pozlarla koroner arterler görüntüldü. Koroner anjiyografi sırasında

kontrast ajan olarak Iohexol (Omnipaque, Amersham Health, Cork, İrlanda) kullanıldı ve her bir çekim sırasında yaklaşık 6 ila 8 mL manuel olarak kontrast ajan injeksiyonu yapıldı.

Koroner lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye Gensini skoru kullanıldı (97-99). Bunun için sol ana koroner lezyon için 5 puan, proksimal sol ön inen dal (LAD) ve sol sirkumfleks arter (LCX) için 2,5 puan; mid LAD lezyonu için 1,5 puan; birinci diyagonal dal (D1) ve obtüz marginal (OM) dalları ve sağ koroner arter (RCA) için 1 puan verilirken; ikinci diyagonal (D2) ve LCX posterolateral (PL) dal için 0,5 puan verildi. Her bir hastada ilgili puanlar toplanarak Gensini skoru hesaplandı ve hastalardaki ortalama±standart sapma skor değerleri de korelasyon analizinde kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS-13.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, KAH olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student's t-testi ve KAH alt gruplarının karşılaştırılmasında ise (tek damar, iki damar ve ≥ 3 damar) Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ile lezyonlu koroner damar sayısına göre hasta alt gruplarının ikili karşılaştırmalarında ise Mann Whitney-U testi ile Student's t-testi uygulandı. Serum adiponektin düzeylerinin bazı parametreler ile korelasyonlarının analizinde ise Pearson korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta (70 erkek, 16 kadın) ve kontrol (16 erkek, 17 kadın) gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması Tablo-1’ de gösterilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması (60,0±9,5 yıl) kontrol grubunun yaş ortalamasından (54,8±10,7 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,01). Beden kitle indeksi (BKİ) hasta (26,8±4,9 kg/m²) ve kontrol (27,8±3,5 kg/m²) grupları arasında anlamlı fark oluşturmadı (p>0,05). Benzer şekilde, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, alkol kullanma oranları her iki grupta benzerdi (p>0,05). Hasta grubunda erkek cinsiyet, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü, geçirilmiş miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim ve KABG operasyonu geçirme gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için p<0,05).

Tablo – 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	16	48	70	81	0,01
Kadın	17	52	16	19	
Yaş ortalaması (yıl)	54,8±10,7		60,0±9,5		0,01
BKİ (kg/m²)	27,8±3,5		26,8±4,9		AD
Hipertansiyon	14	42	39	45	AD
Diyabetes Mellitus	14	42	34	40	AD
Sigara içenler	8	24	33	38	0,01
Geçirilmiş MI	0	0	56	65	0,0001
KABG	0	0	26	30	0,0001
Perkütan Koroner Girişim	0	0	26	30	0,0001
Obezite	14	42	35	41	AD
Ailede kalp hastalığı	7	21	25	29	0,03
Alkol	4	12	12	14	AD

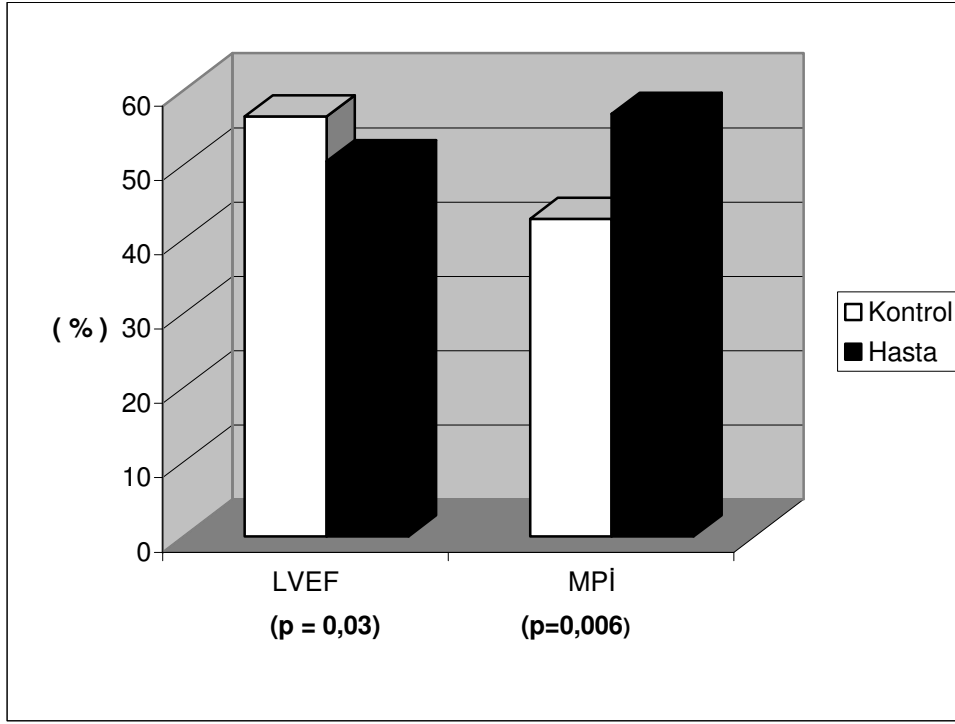
BKİ: Beden kitle indeksi, **MI:** Miyokard infarktüsü, **KABG:** Koroner arter by-pass greft, **AD:** Anlamlı değil

Hastalarda, koroner lezyonun ciddiyetini gösteren Gensini skoru ise, $3,8\pm 1,7$ olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarında sol kalbin ekokardiyografik ölçümlerinin değerlendirilmesi Tablo-2’ de gösterilmiştir. Sol atriyum (LA) büyüklüğü ve sol ventrikül kitlesi ile kitle indeksi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hasta grubunda ($\%50,5\pm 13,7$), kontrol grubuna göre ($\%56,5\pm 13,5$) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,03$), (Şekil-2). İki grup arasında sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunu yansıtan parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sol ventrikül global fonksiyonunun göstergesi olan miyokard performans indeksi (MPI) ise, hasta grubunda ($0,57\pm 0,2$) kontrol grubuna göre ($0,43\pm 0,1$) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$) (Şekil-2).

Tablo – 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol n=33	Hasta n=86	P
Sol kalp boşluklarına ait ölçümler			
LA (mm)	39,2±7,5	39,5±5,0	AD
IVSd (mm)	9,9±2,2	10,8±2,9	AD
PWDd (mm)	9,8±1,9	10,2±1,9	AD
LVM (g)	291,0±47,9	306,6±62,1	AD
LVMİ (g/m ²)	179,4±30,6	177,8±28,7	AD
Sistolik fonksiyonlar			
EF-2D (%)	56,5±13,5	50,5±13,7	0,03
Diyastolik fonksiyonlar			
E (cm/sn)	0,88±0,1	0,86±0,2	AD
A (cm/sn)	0,92±0,1	0,85±0,2	AD
E/A	0,93±0,2	1,0±0,4	AD
DZ (msn)	197,8±20,3	204,2±29,3	AD
IVRZ (msn)	116,3±13,8	111,9±13,9	AD
Vp (cm/sn)	48,6±8,2	47,9±8,5	AD
Global fonksiyon			
MPI	0,43±0,1	0,57±0,2	0,006

LA: Sol atriyum, IVSd: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, PWDd: Diyastolik posterior duvar kalınlığı, LVM: Sol ventrikül kitlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, E: Erken diyastolik mitral akım hızı, A: Geç diyastolik mitral akım hızı, E/A: Erken ve geç diyastolik mitral akım hızları oranı, DZ: Deselerasyon zamanı, IVRZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, Vp: Sol ventrikülekan akımı yayılım hızı, MPI: Miyokard performans indeksi, AD: Anlamlı değil



Şekil – 1: Hasta ve Kontrol Gruplarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) ve Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) Ölçümlerinin Karşılaştırılması

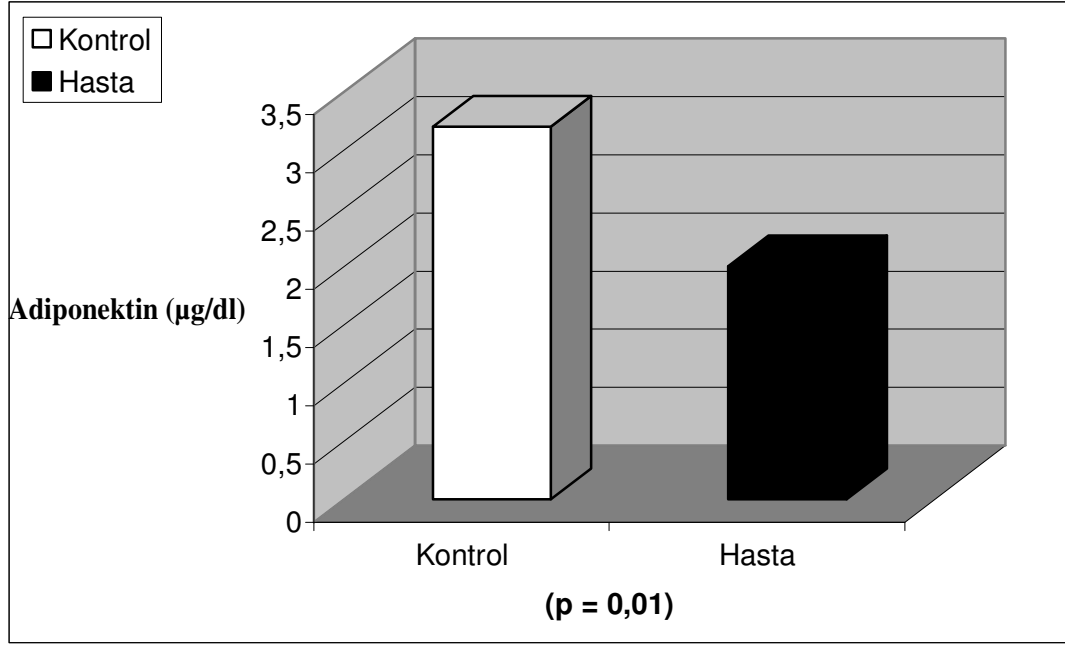
İki grubun rutin biyokimyasal tetkiklerinden glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için $p > 0,05$). Sedimantasyon değeri hasta grubunda ($26,8 \pm 15,7$ mm /saat) kontrol grubuna ($20,0 \pm 16,9$ mm /saat) göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,05$).

Serum CRP düzeyleri hasta grubunda ($2,5 \pm 2,2$ mg/dL) kontrol grubuna ($0,93 \pm 0,9$ mg/dL) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Serum adiponektin düzeyleri ise hasta grubunda ($2,0 \pm 2,0$ μ g/dl) kontrol grubuna ($3,2 \pm 2,7$ μ g/dl) göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,01$) (Tablo-3 ve Şekil- 3).

Tablo – 3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Tetkiklerinin Karşılaştırılması

Biyokimyasal tetkikler	Kontrol n=33	Hasta n=86	P
Glukoz (mg/dL)	109±21,9	112,2±31,4	AD
Total kolesterol (mg/dL)	173,1±32,6	176,2±44,0	AD
HDL kolesterol (mg/dL)	40,7±10,2	40,9±8,7	AD
LDL kolesterol (mg/dL)	98,7±25,1	103,6±37,8	AD
Trigliserit (mg/dL)	162,3±102,9	152,7±64,9	AD
Üre (mg/dL)	38,6±22,6	42,2±23,2	AD
Kreatinin (mg/dL)	0,85±0,3	1,0±0,5	AD
Hemoglobin (mg/dL)	13,5±1,7	13,4±1,7	AD
Hematokrit (%)	40,8±4,5	40,2±5,0	AD
Sedimentasyon(mm/saat)	20,0±16,9	26,8±15,7	0,05
C-Reaktif Protein (mg/dL)	0,93±0,9	2,5±2,2	0,001
Adiponektin (µg/dl)	3,2±2,7	2,0±2,0	0,01

AD: Anlamlı değil



Şekil – 2: Serum Adiponektin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

Hasta grubu, koroner lezyonlu damar sayısına göre kendi içinde üç gruba ayrıldı: tek damar lezyonlu (13 erkek, 5 kadın), 2 damar lezyonlu (15 erkek, 1 kadın), ve ≥ 3 damar lezyonlu (42 erkek, 10 kadın) grup.

Koroner lezyonlu damar sayısına göre hasta gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması ise Tablo-4' de gösterilmektedir. Hastaların lezyonlu damar sayısına göre bu üç alt grubu arasında ortalama yaş, BKİ, hipertansiyon ve diyabetes mellitus anlamlı bir fark oluşturmadı ($p > 0,05$). Benzer şekilde, bu alt gruplar arasında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, sedimantasyon, CRP değerleri ve serum adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı ($p > 0,05$).

Tablo – 4: Lezyonlu Koroner Damar Gruplarının Temel Özellikleri

	1 Damar Lezyonu	2 Damar Lezyonu	≥ 3 Damar Lezyonu	p
N	18	16	52	
Yaş (yıl)	61,1±9,3	59,7±11,4	59,7±9,2	AD
Cinsiyet				
Erkek (n, %)	13 72	15 94	42 80	
Kadın (n, %)	5 28	1 6	10 20	
BKİ (kg/m²)	28,0±0,5	25,7±0,4	26,7±0,5	AD
DM (n, %)	6 33	6 37	22 42	AD
HT (n, %)	9 50	6 37	24 46	AD
TK (mg/dL)	184,3±43,5	160,3±31,4	178,3±46,9	AD
LDL-K. (mg/dL)	108,9±37,8	87,8±32,3	106,7±38,9	AD
HDL-K. (mg/dL)	43,4±10,9	42,9±6,5	39,4±8,3	AD
TG (mg/dL)	163,7±70,7	145,4±73,4	151,1±60,8	AD
Sedimentasyon (mm/saat)	28,3±16,1	25,6±17,0	26,5±15,4	AD
CRP (mg/dL)	3,38±2,6	2,21±2,0	2,38±2	AD
SVEF (%)	51,2±14,8	57,0±9	48,2±14,1	AD
MPI	0,50±0,2	0,53±0,2	0,60±0,2	AD
Adiponektin (µg/dl)	2,61±2,5	1,49±0,9	2,0±2	AD

BKİ: Beden Kitle İndeksi, **DM:** Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **TK:** Total Kolesterol, **LDL-K:** LDL Kolesterol, **HDL-K:** HDL Kolesterol, **TG:** Trigliserid, **SVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **MPI:** Miyokard performans indeksi, **AD:** Anlamli değil

Kontrol grubu ile lezyonlu koroner damar gruplarının ikili karşılaştırmaları ise Tablo-5' de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile tek damar lezyonlu grup arasında yaş, sol ventrikül EF, MPI ve serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p > 0,05$). Sadece CRP düzeyi, kontrol grubunda ($0,93 \pm 0,99$ mg/dL), tek damar lezyonlu gruptan ($3,38 \pm 2,6$ mg/dL) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,0001$).

Kontrol grubu ve iki damar lezyonlu grup arasında da yaş, sol ventrikül EF ve MPI açısından anlamlı bir fark saptanmadı (her biri için $p > 0,05$). Serum adiponektin düzeyleri ise kontrol grubunda ($3,18 \pm 2,7$ μ g/dl), iki damar lezyon gruptan ($1,49 \pm 0,9$ μ g/dl) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). CRP düzeyi ise kontrol grubunda ($0,93 \pm 0,99$ mg/dL), iki damar lezyon gruptan ($2,21 \pm 2,0$ mg/dL) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,007$).

Üç ve üstü damar lezyonlu grubun yaş ortalaması ($59,7 \pm 9,29$ yıl), kontrol grubuna ($54,8 \pm 10,7$ yıl) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). SVEF ise ≥ 3 damar lezyonlu grupta ($\%48,2 \pm 14,1$), kontrol grubundakinden ($\%56,5 \pm 13,5$) anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,01$). Serum adiponektin düzeyi de yine ≥ 3 damar lezyonlu grupta ($2,0 \pm 2$ μ g/dl), kontrol grubundan ($3,2 \pm 2,7$ μ g/dl) anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,01$). MPI ve CRP düzeyleri ise ≥ 3 damar lezyonlu grupta ($0,60 \pm 0,2$ ve $2,38 \pm 2$ mg/dL) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($0,43 \pm 0,1$; $p=0,002$ ve $0,93 \pm 0,9$ mg/dL; $p=0,0001$).

Tablo – 5: Kontrol Grubu ile Lezyonlu Koroner Damar Gruplarının İkili Karşılaştırması

	Yaş	SVEF	MPI	Adiponektin	CRP
	p=	p=	p=	p=	p=
Kontrol-1 Damar Lezyonu	AD	AD	AD	AD	0,0001
Kontrol-2 Damar Lezyonu	AD	AD	AD	0,01	0,007
Kontrol- ≥ 3 Damar Lezyonu	0,01	0,01	0,002	0,02	0,0001

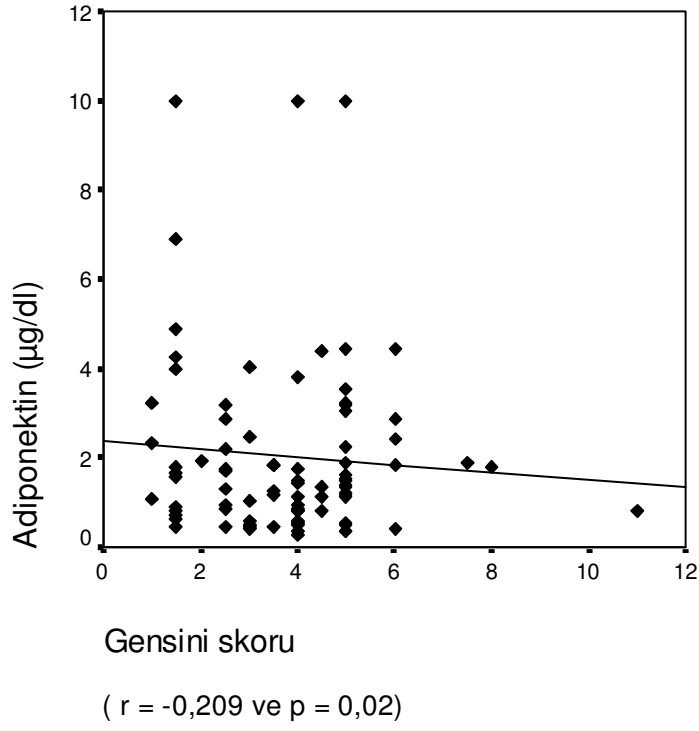
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **MPI:** Miyokard performans indeksi, **CRP:** C Reaktif Protein **AD:** Anlamli Değil

Serum adiponektin düzeyleri ile bazı parametrelerin korelasyonları Tablo-6' da gösterilmektedir. Serum adiponektin düzeyi yaş, BKİ, CRP ve MPI ile anlamlı bir korelasyon göstermezken; SVEF ve koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdimektedir (sırasıyla $r = -0,304$; $p=0,002$ ve $r = -0,206$; $p=0,02$) (Şekil – 4, Şekil – 5 ve Şekil – 6).

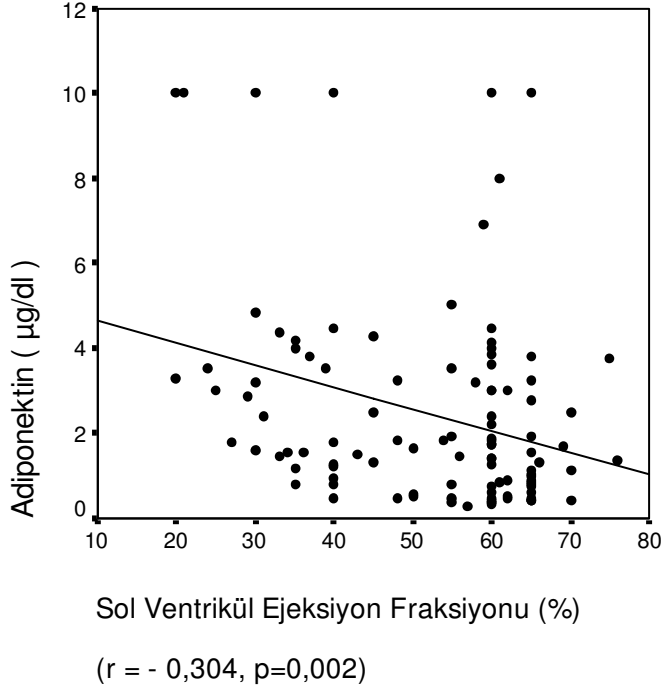
Tablo – 6: Adiponektinin Değişik Verilerle Korelasyonu

	Adiponektin (µg/dl)	
	r =	p =
Yaş	0,099	AD
BKİ (kg/m²)	-0,135	AD
SVEF (%)	-0,304	0,002
MPI	0,036	AD
CRP (mg/dL)	0,014	AD
Gensini skoru	-0,209	0,02

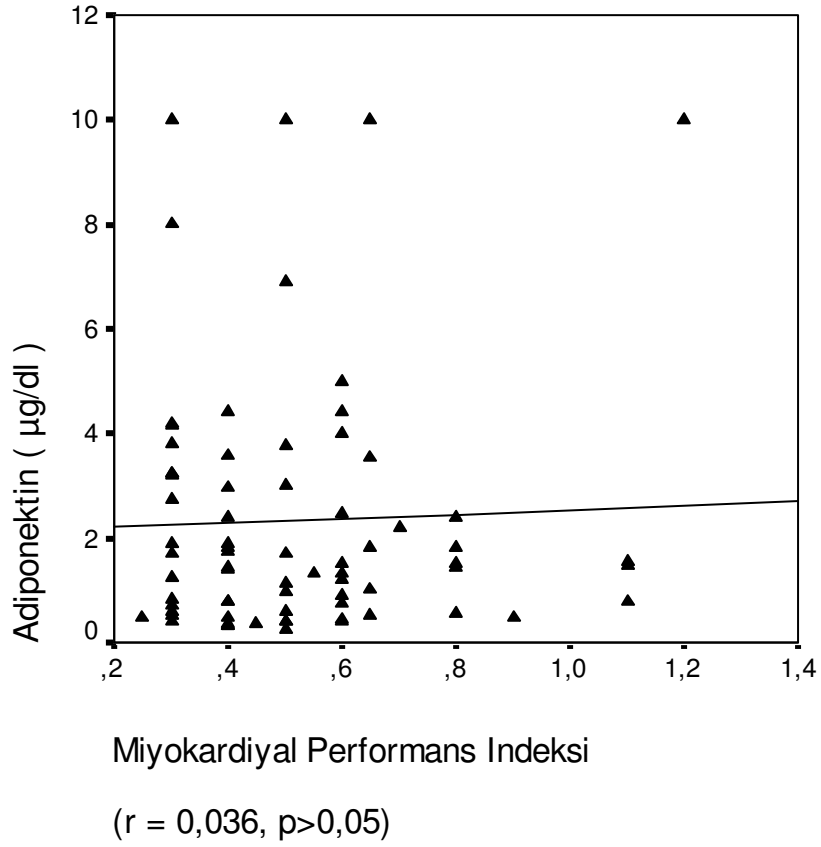
BKİ: Beden kitle indeksi, **SVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **MPI:** Miyokard performans indeksi, **AD:** Anlamli değil



Şekil – 3: Serum Adiponektin Düzeylerinin Gensini Skoru ile Korelasyonu



Şekil –4: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Arasındaki Korelasyon.



Şekil – 5: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi Arasındaki Korelasyon.

Hastalarda, koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile bazı parametrelerin korelasyonları Tablo-7’ de gösterilmektedir. Gensini skoru, SVEF ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterirken ($r = -0,270$, $p = 0,005$); MPI ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir ($r = 0,379$, $p = 0,001$). Benzer şekilde, Gensini skoru, serum adiponektin düzeyleri ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterirken ($r = -0,209$, $p = 0,02$); serum CRP düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir ($r = 0,244$, $p = 0,02$).

Tablo – 7: Hastalarda Koroner Lezyon Ciddiyetini Gösteren Gensini Skoru ile Değişik Verilerin Korelasyonu

Gensini skoru		
	r =	p =
SVEF (%)	- 0,270	0,005
MPI	0,379	0,001
Adiponektin (µg/dl)	- 0,209	0,02
CRP (mg/dl)	0,244	0,02

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **MPI:** Miyokardiyal performans indeksi

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının başlıca nedeni olan ateroskleroz, büyük ve orta çaplı musküler arterleri tutan endotel disfonksiyonu ve damar duvarının intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır.

Endotel fonksiyonlarının bozulması ile başlayan bu aterotrombotik süreç, damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayıp değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Sonuçta efor anginasından, ani kardiyak ölüme kadar değişen ciddiyette klinik olaylara neden olan bu progresif sürecin önlenmesinde, hastalarda risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi en önemli olaydır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gelişimi saptanmıştır. Bu da yeni risk faktörlerinin araştırılmasını sağlamış ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar proteinlerin aterosklerozla ilişkili olduğunun belirlenmesi de bu yöndeki çalışmaları arttırmıştır. Yine son yıllarda, yağ dokusundan salınan adiponektinin de KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Yağ dokusu sadece enerji deposu değil aynı zamanda metabolik olarak aktif bir organdır. Yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmekte olup bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir. Adiponektin de adipositlerden salgılanan bir adipositokindir. Adiponektinin anti-inflamatuvar bir sitokin olduğu, ateroskleroz üzerine koruyucu etkisi bulunduğu ve adiponektin düzeylerinin aterosklerotik kalp hastalarında azaldığı gösterilmiştir (72,100).

Adiponektin makrofajlardan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılayıp, aterosklerotik damar duvarında TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe etmektedir. Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar uyarı sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 benzeri adezyon moleküllerin düzeyini azaltıp ve monositlerin endotelyal bölgeye göçünü önleyerek köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır. Ayrıca adiponektinin vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (80,100,101).

Adiponektinin makrofajlarda kolesterol ester birikimini ve sınıf A çöpçü reseptör gen ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (101).

Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır. Adiponektin endotel hücrelerinde intrasellüler adhezyon molekülü, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu baskılamakta, TNF alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir (100,102). Bu adipositokinin miyelomonositik progenitörlerin proliferasyonun yanı sıra fagositik aktivite ve makrofajlar tarafından TNF alfa üretimi üzerinede inhibitör etkisi olduğu da bildirilmiştir (100). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini de arttırmaktadır (103). Bu nedenle bu adipositokinin inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı ve endotel hücreleri ile makrofajlarda anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkileri olduğu düşünülmektedir (6,100).

Serum adiponektin düzeyinin hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle negatif, HDL kolesterol düzeyleriyle ise pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (104). Ayrıca yüksek plazma adiponektin düzeylerinin diyabetik hastalarda düşük koroner kalp hastalığı riskiyle, erkeklerde ise düşük miyokard infarktüs riskiyle ilişkili olduğu ortaya konmuş ve erkeklerde, kadınlara kıyasla daha düşük adiponektin seviyeleri gösterilmiştir (72,105).

Weyer ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, plazma adiponektin düzeyi ile vücut yağı yüzdesi, bel-kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve 2. saatlik glukoz konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptamışlar ve diyabetik hastalarda insülin direnci ve hiperinsülineminin hipoadiponektinemiyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (76). Silha ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise obez ve normal kilolu hastalarda plazma rezistin, adiponektin ve leptin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki korelasyona bakılmış, çalışmanın sonucunda adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmamış, ancak rezistin ve leptin

düzeylei ile insülin direnci arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (106).

Shetty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik veya diyabet riski olan hastalarda adiponektin ve rezistin düzeyleri ile metabolik faktörler, inflamasyon belirteçleri ve vasküler reaktivite arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmada adiponektin düzeyi ile beden kitle indeksi, TG, CRP ve PAI-1 arasında negatif korelasyon saptanmış, adiponektin düzeyinin inflamasyon ve endotelial disfonksiyon ile negatif korele olduğu görülmüştür (107).

Yine Shand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabeti olmayan obez, metabolik sendromlu hastaların adiponektin düzeylerine bakılmıştır. Plazma adiponektin seviyelerinin bayanlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki cinsiyette de adiponektin düzeyi ile beden kitle indeksi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, insülin direnci arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Adiponektin ile HDL, apo A1 ve yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (108).

Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin incelendiği bir başka çalışmada Matsubara ve arkadaşları plazma adiponektininin serum trigliseridi, apo-B ve apo-E ile negatif, serum HDL kolesterol ve apo A-1 düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (104). Bizim çalışmamızda ise TG, TK, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile adiponektin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Stejskal ve arkadaşları tip II diabetes mellituslu kişilerde metabolik kontrol kriteri olarak adiponektin seviyelerine bakmışlardır (109). Bu çalışmada toplam 109 olgu değerlendirilmiştir. Adiponektin seviyeleri ile beden kitle indeksi, açlık kan şekeri, ürik asit, TG, HbA1c seviyeleri ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif ilişki bulmuşlardır. Rezistin, leptin ve adiponektin arasında belirgin ilişki saptanmamıştır. Çalışmayı yürütenler sonuç olarak; tip II diyabetik hastaların, diğer yüksek aterosklerotik risk taşıyan popülasyondan daha düşük serum adiponektin seviyelerine, iyi glisemik kontrol yapılan hastaların daha yüksek serum adiponektin

düzeyine sahip olduğu ve adiponektinin metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (109).

Obezite ve insülin direnciyle ilişkili olan metabolik sendromda belirgin olarak koroner arter hastalığı riski de artmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı en çok 50 ve üzeri yaşta olup, tip II diyabeti ve metabolik sendromu olanlarda gözlenmiştir (110). Baska bir çalışmada ise metabolik sendromu olan kişilerde koroner arter hastalığı komplikasyonlarının, metabolik sendromu olmayanlara kıyasla 1,5 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (111). Yapılan çalışmalarda metabolik sendromda da, serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (77).

Obezlerde, kilo verilmesinin adiponektin düzeylerini artığı saptanmıştır. Mide küçültme ameliyatı ile tedavi edilen 22 obez hastadan oluşan bir grupta, ortalama vücut kütle indeksinde % 21' lik azalmaya, ortalama plazma adiponektin düzeyinde % 46' lık bir artış eşlik etmiştir. Bu veriler insanlarda adipoz doku kütlesi ile adiponektin üretimi arasında negatif bir "feedback" mekanizmasının bulunduğunu düşündürmektedir(112).

Adiponektinin deneysel çalışmalarda; β -oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin üretimini artırarak, periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) düzeylerini artırarak ve glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin sensitivitesini artırdığı ortaya konulmuştur (113). Yine adiponektin karaciğerde, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltıp, yağ asidi oksidasyonunu artırır (114,115). Çizgili kaslarda da glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarıp, glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açarak, insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (113). İnsülin direnci; hiperinsulinemi ile birlikte bulunmakta olup, hiperinsulinemi ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta; artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (116).

Rekombinant adiponektinin, insülin dirençli modellere intra-venöz olarak uygulanması insülin direncini azaltmıştır (113). Bu nedenle adipositlerden salınan

diğer peptid hormonlara (TNF- α ve rezistin) karşın, adiponektinin insülin direnci ve tip II diyabetten koruduğu düşünölmektedir. Yine yapılan başka bir çalışmada, serum adiponektin konsantrasyonlarının yüksek olduğu katılımcılara göre düşük olanlarda tip II diyabet gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (117). Buna ek olarak tip II diyabetik hastaların birinci derece akrabalarında dolaşımdaki adiponektin düzeyi normal olsa da, adipoz dokuda adiponektin mRNA ekspresyonu kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (118).

Yapılan alışmalar tiazolidinedion tedavisinin endojen adiponektin üretimini arttırdığını göstermiştir. Tiazolidinedion grubu olan oral antidiyabetik ilaçların, insülin duyarlaştırıcı etkinliğinde peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR γ) agonisti etkisi rol oynamaktadır. Tiazolidinedion grubu insülin duyarlaştırıcı ajan olan rosiglitazonun, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan olgularda plazma adiponektin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum PPAR γ agonizminin adiponektin gen modölyasyonunda rolü olduğunu düşöndürmektedir. Klinik olarak insülin direnci olan kişilerin tiazolidinedion ile tedavisi vücut ağırlılığını etkilemeden plazma adiponektin konsantrasyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır (86).

Glukoz intoleransı olan hafif kilolu katılımcılardan oluşan bir grupta 12 hafta süreyle tiazolidinedion verilmesiyle plazma adiponektin konsantrasyonu doza bağımlı şekilde anlamlı olarak artmıştır (119). Yakın zamanda tip II diyabetik 64 hastada yapılan bir çalışmada, 6 ay süren rosiglitazon tedavisi sonunda plazma adiponektin düzeyleri 2 kattan fazla artmıştır (120). Benzer bulgular pioglitazon ile de bildirilmiştir. Bunun yanında kullanılan bazı ilaçların da adiponektin seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalarda beta-adrenerjik agonistlerin, adenilat siklaz aktivatörlerinin ve glukokortikoidlerin adiponektin geni ekspresyonunu ve sekresyonunu baskıladıkları bildirilmiştir (72). Kastre farelerin testosteron ile tedavisinde, plazma adiponektininde bir azalma görölmektedir. Ayrıca testosteron adipositlerde, adiponektin sekresyonunu azaltmış ve böylece erkeklerde androjen ile baskılanan adiponektinin yüksek insülin direnci ve ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (121).

Yağ dokusundan salınan adiponektinin, koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğu da son yıllarda bazı çalışmalarda gösterilmiştir (3,72). Benzer şekilde, bu çalışmada da serum adiponektin düzeyi, anjiyografik olarak saptadığımız koroner arter hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda koroner lezyonlu damar sayısı ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise; kontrol grubu ile tek damar lezyonlu grup arasında serum adiponektin düzeyleri anlamlı bir fark oluşturmazken, 2 damar ve ≥ 3 damar lezyonlu gruplarda serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük olduğu saptandı. Bu durumda, serum adiponektin düzeylerinin düşük olmasının tek damar hastalığından ziyade çok damar (≥ 2 damar) hastalığına işaret ettiği sonucu çıkarılabilir. Başka bir deyişle, birden çok damar tutulumu olan koroner arter hastalarında serum adiponektin düzeylerinin azalmış olduğu, tek damar hastalarında ise anlamlı olarak değişmediği belirtilebilir.

Hastalarımızda, koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skorunun serum adiponektin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon göstermesi de koroner arter hastalığı şiddeti arttıkça adiponektin düzeylerinin azaldığına ya da serum adiponektin düzeyleri düşük olan hastalarda koroner lezyonun daha yaygın ve ciddi olduğuna işaret etmektedir (Şekil-4).

Liang ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmalarında; angina pektorisli hastalarda anjiyografik olarak koroner arter hastalığı progresyonunun, azalmış serum adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğu 5 yıllık takip sonrasında gösterilmiştir (122). Bu çalışmada, azalmış serum adiponektin düzeylerinin yanı sıra, erkek cinsiyet ve yüksek serum kolesterol düzeyleri de koroner arter hastalığı progresyonu için bağımsız birer öngördürücü olarak saptanmıştır.

Adiponektinin serumda çok sayıda oligomerik formu bulunup, düşük moleküler ağırlıklı (DMA) ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) formları trimer ve heksamer yapıdadır. Düşük moleküler ağırlıklı form dolaşımdaki baskın adiponektindir. Adiponektinin yüksek moleküler ağırlıklı formu aktif form olup,

intrasellüler adiponektinin büyük kısmını oluşturmaktadır ve glukoz ile lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır (71,72).

İnoue ve arkadaşları 149 kişide (106 erkek, 43 kadın) yaptıkları çalışmada düşük YMA adiponektin seviyelerinin vazospastik angina pektoris, stabil angina pektoris ve miyokard infaktüsü ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada çok damar koroner arter hastalarında, tek damar hastalarına göre daha düşük YMA adiponektin seviyelerinin olduğu tespit edilmiş ve DM, insülin direnci, Hs CRP ile birlikte düşük YMA adiponektin düzeyinin kardiyovasküler olaylar için prediktör olduğu gösterilmiştir (123). Bizim çalışmamızda ise, adiponektinin serumdaki total düzeyleri ölçülmüş olup moleküler formlarına göre değerlendirilmemiştir. Ancak yukarıdaki söz konusu çalışmada, çok damar KAH varlığında tek damar hastalığına göre, çalışmamıza benzer şekilde, adiponektinin YMA formunun azalmış olduğunun gösterilmiş olması, çalışmamızı destekler niteliktedir.

Shioji ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise angina pektoris yada AMİ nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanan 184 hasta, serum adiponektin düzeyine göre iki gruba ayrılmış ve yaklaşık 3 yıl boyunca majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar (ölüm, re-infakt, tekrar koroner revaskülarizasyon, hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği ve serebral infakt) yönünden takip edilmiştir. Çalışma sonucunda düşük serum adiponektin düzeyinin perkütan koroner girişim geçiren hastalarda artmış kardiyak ve serebrovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Maahs ve arkadaşlarının 306 kişi (101 hasta , 205 kontrol) üzerinde yaptıkları bir çalışmada da, düşük serum adiponektin düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonunun progresyonuyla ilişkisi incelenmiştir. Kişilerin ortalama 2,6 yıllık takibi sonucunda, düşük serum adiponektin düzeyinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (125).

Çavuşoğlu ve arkadaşları da stabil angina pectoris, troponin negatif kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz Mİ nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 325 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada, düşük serum adiponektin düzeyinin ilerideki kardiyak mortalite ve AMİ için prediktör olduğunu göstermişlerdir (126).

Serum adiponektin düzeylerinin çok damar KAH gruplarında azalmış olmasının bir neden mi, yoksa sonuç mu olduğu konusu henüz açıklık kazanmamıştır. Bunu mevcut çalışmamızın açıklaması da söz konusu değildir, bunun için randomize, prospektif çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, bizlere bu konuda bazı bilgiler vermektedir. Tobias Pischon ve arkadaşları tarafından yapılan adiponektinle ilgili prospektif bir çalışmada, yüksek adiponektin düzeyi olan erkeklerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard infarktüsü riski daha düşük saptanmıştır (105). Adiponektin düzeyi yüksek olan kişilerde koroner olay istatistiksel olarak anlamlı derecede az gelişmiştir.

Okamoto ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel bir çalışmada, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığı ortaya konulmuş olup bunun sonucunda da serum adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (127). Kuboto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; adiponektin yokluğunun memelilerde ağır neointimal kalınlaşmaya, mekanik hasarlanmaya ve düz kas hücrelerinde artmış proliferasyona neden olduğunu tespit edilmiştir (128). Adiponektinin aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (78).

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (102). Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki, bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (127). Shimabukuro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, adiponektinin karotis arterindeki aterosklerotik plak ile ilişkisi gösterilmiştir (129). Kumada ve arkadaşlarının yaptığı

başka bir çalışmada ise yine hipoadiponektinemi olan erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı riski iki kat artmıştır (3).

Otsuka ve arkadaşları 207 erkek koroner arter hastası (152 stabil anjina pektoris, 55 akut koroner sendromlu) üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum adiponektin düzeyi ile anjiyografik lezyon kompleksitesi (Ambrose, Braunwald E. Lezyon Klasifikasyon) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucunda koroner kompleks lezyonlu hastalarda serum adiponektin düzeyi daha düşük olarak saptanmış olup düşük adiponektin düzeyinin plak hassasiyetinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (130). Ayrıca, Wolk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, serum adiponektin düzeyinin akut koroner sendromlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır (131).

Hong ve arkadaşlarının 407 hastada (187 kadın, 220 erkek) yaptığı başka bir çalışmada ise varyant angina pektorisli hastalarda serum adiponektin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (132). Varyant angina pektorisli hastalarda endotel disfonksiyonu ve vasküler düz kas hipersensitivitesi söz konusudur. Azalmış adiponektin düzeyi bozuk endotel fonksiyonu ve azalmış NO salınımıyla ilişkili olup, adiponektin makrofajlardan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılayıp, aterosklerotik damar duvarında TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe etmektedir (78,103). Adiponektin aterosklerotik endotelden inflamatuvar uyarı sonucu üretilen E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 benzeri adezyon moleküllerin düzeyini azaltıp ve monositlerin endotelial bölgeye göçünü baskılayarak anti-aterosklerotik etki göstermektedir. Ayrıca adiponektinin vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (78,100).

Kronik renal yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin konsantrasyonları 227 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, sağlıklı katılımcılara göre 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (133). Klirens hızlarındaki değişikliklerin ve diğer bilinmeyen faktörlerin son evre renal hastalığı olan bireylerde plazma düzeylerindeki artışta etkili olabilmesine karşın, yüksek adiponektinin renal metabolizması yeterince araştırılmamıştır. Üremik hastaların izlemlerinde, plazma adiponektin düzeylerinin

yeni kardiyovasküler olay geçiren hastalar arasında, olaysız hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (133). Bu durum adiponektinin renal yetersizliği olan hastalarda ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör gibi davranabileceğini düşündürmektedir.

Yamamoto ve arkadaşları, bir çalışmalarında plazma adiponektin düzeyinin; BKİ, sistolik-diastolik kan basıncı, total-LDL kolesterolü, insülin, insülin direnci, TG ve ürik asit düzeyi ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (134). Çalışmamızda ise serum adiponektin düzeylerinin bu parametrelerin hiçbiri ile korelasyon göstermediğini, sadece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça serum adiponektin düzeyleri artmakta ya da tam tersi söz konusu olmaktadır. Halbuki kontrol grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olup serum adiponektin düzeyleri de KAH gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir. Bir tezat oluşturan bu durum, bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (135,136).

Yapılan bir çalışmada, kalp yetmezliği olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (137). Nakamura ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmalarında; kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasite kötüleştikçe, serum adiponektin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (136).

Başka bir çalışmada ise Takano ve arkadaşları, 138 kalp yetmezliği hastasında aort, koroner sinus ve periferik venlerden alınan kan örneklerinde adiponektin düzeylerini değerlendirmişler ve adiponektinin aortadan koroner sinuse doğru anlamlı olarak arttığını ve koroner sinus ile aorta arasındaki adiponektin düzey farkının, periferik venden alınan kan örneklerindeki adiponektin düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (135). Bu çalışmada yazarlar, adiponektin düzeyinin kalp yetmezliği hastalarında kalp dokusunu etkileyebileceğini tartışmışlardır. Dilate kardiyomyopati hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise; endomiyokardiyal biyopsi ile kardiyak adiponektin sistemi tanımlanmaya çalışılmıştır (138). Bu hastalarda kalp dokusunda adiponektin reseptörlerinin

yapısının bozulmadığı, adiponektinin mRNA ve protein regülasyonunun azaldığı saptanmıştır.

Deneysel bir çalışmada ise, in vitro neonatal farelerin ventrikül miyositlerine yapılan adiponektin enjeksiyonunun NO sentetaz aktivasyonuna yol açtığı ve böylelikle, stresin indüklediği kardiyomiyosit apoptozunu adiponektinin engellediği gösterilmiştir (138). Böylelikle serum adiponektin düzeylerinin, kalp yetmezliği hastalarında koruyucu (kompansatuvar) bir mekanizma olarak yükseldiği ifade edilebilir. Ancak, tıpkı plazma katekolaminlerinde artış olması gibi, başlangıçta faydalı olan bu mekanizmanın uzun dönemde zararlı olup olmadığı ve bu artışın önlenmesinin gerekip gerekmediği henüz açıklığa kavuşmamıştır. Serum adiponektin düzeylerinin kalp yetmezliği hastalarında morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır.

Bizim çalışma hastalarımızda klinik olarak kalp yetersizliği olmasa da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF: %50.5), kontrollerden (EF: %56.5) anlamlı olarak daha düşüktür ve bu durum çok damar hastalarında daha belirgindir (EF: %48.2). Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun, koroner arter hastalarında kötü prognoz belirteçlerinden biri olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızın aksine, George ve arkadaşlarının çalışmalarında ise hastaların serum adiponektin düzeyleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (137).

Çalışma hastalarımızda koroner lezyon şiddetini belirlemek için hesapladığımız Gensini skoru, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif, MPI ile pozitif anlamlı korelasyonlar göstermiştir (Tablo 7). Bu durum, koroner lezyon şiddeti artmasının sol ventrikül fonksiyonlarının bozulması (azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve artmış MPI) ile ilişkili olduğuna işaret etmesi açısından önemlidir.

Akut faz reaktanı ve inflamasyon belirteci olan CRP' nin de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32,51,55). CRP' nin kişilerde; miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm riski ile bağımsız

olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (55-57). CRP lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel PAI 1 ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımını etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (52-54).

Ridker ve arkadaşları çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak habercisi olabileceğini göstermişlerdir (56). Yine Ridker ve arkadaşları başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olan kişilerde statin tedavisinin kardiyovasküler olay gelişimini azalttığını göstermişler ve akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir (140). Bizim çalışmamızda da inflamasyonun göstergesi olan serum CRP düzeylerinin Gensini skoru ile, başka bir deyişle koroner lezyon şiddetiyle istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon göstermesi de aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

İkonomidis ve arkadaşları kararlı angina pectorisi olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar ve aspirin kullanımıyla bu değerlerde düşme saptamışlardır (141). Şiddetli kararsız angina pectorisi olanlarda yüksek CRP' nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Anzai ve arkadaşları çalışmalarında yüksek CRP düzeylerinin akut miyokard infarktüsünde kardiyak rüptür ve sol ventrikül anevrizması gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (142).

C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognoz belirlenmesindeki önemli bilinmektedir. Retterstol ve arkadaşları çalışmalarında CRP' nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonucunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir (143). Haverkate ve arkadaşları ise iki yıl boyunca izledikleri anginalı hastalarda CRP seviyesi 3.6 mg/dl' nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir (144).

Ouchi ve arkadaşları ise koroner arter hastalarında serum CRP ve adiponektin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum CRP düzeyleri koroner arter hastalarında yüksek, adiponektin düzeyleri ise düşük olarak saptanmıştır. Adiponektin ile CRP arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyi, hastalarda ve lezyonlu tüm damar gruplarında, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ancak CRP düzeyi ile serum adiponektin düzeyi arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

SONUÇ

Koroner arter hastalarında, serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak azalmaktadır. Koroner lezyonlu damar sayısı ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise; kontrol grubu ile tek damar lezyonlu grup arasında serum adiponektin düzeyleri anlamlı bir fark oluşturmazken, 2 damar ve ≥ 3 damar lezyonlu gruplarda serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olmaktadır.

Serum adiponektin düzeylerinin düşük olması, tek damar hastalığından ziyade çok damar (≥ 2 damar) hastalığına işaret edebilir. Başka bir deyişle, birden çok damar tutulumu olan KAH'da serum adiponektin düzeylerinin azalmış olduğu, tek damar hastalarında ise anlamlı olarak değişmediği belirtilebilir.

Ayrıca, koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skorunun serum adiponektin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon göstermesi de KAH şiddeti arttıkça adiponektin düzeylerinin azaldığına ya da serum adiponektin düzeyleri düşük olan hastalarda koroner lezyonun daha yaygın ve ciddi olduğuna işaret etmektedir.

Serum adiponektin düzeylerinin çok damar KAH gruplarında azalmış olmasının bir neden mi, yoksa sonuç mu olduğu konusu henüz açıklık kazanmamıştır; bu durumu aydınlatmada, amaç ve yöntem bakımından, mevcut çalışmamız da çok uzaktır. Bunun için deneysel çalışmaların yanı sıra; randomize, prospektif uzun dönem çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Çalışmamız, KAH tanısının anjiyografik olarak konulması ve koroner lezyonlu damar sayısı alt gruplarının da serum adiponektin düzeyleri açısından değerlendirilmesi ve sonuçları açısından ender çalışmalardan biri olup ileri çalışmalara ışık tutmaktadır.

ÖZET

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE KORONER ATEROSKLEROZ CİDDİYETİ İLE SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. HİDAYET GÖKSOY

Koronere arter hastalığı olan kişilerde azalmış serum adiponektin düzeyleri, bazı son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, anjiyografik olarak farklı KAH gruplarında, serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KAH saptanan (\geq %50 darlık) 86 hasta (70 erkek, 16 kadın) ve koronerleri normal bulunan 33 kontrol (16 erkek, 17 kadın) grubu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarında serum adiponektin düzeyleri, iki grup arasında ve hastalarda farklı KAH (tek damar, iki damar ve \geq 3 damar hastalığı) gruplarında karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama yaşı ($60,0 \pm 9,5$ yıl), kontrol grubundan ($54,8 \pm 10,7$ yıl) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Hipertansiyonu ve diyabeti olanların sayısı ile beden kitle indeksi her iki grupta benzerdi. KAH olanlarda serum adiponektin düzeyi ($2,0 \pm 2,0$ $\mu\text{mg/dL}$), kontrol grubundan ($3,2 \pm 2,7$ $\mu\text{mg/dL}$) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,01$). Buna karşın, serum adiponektin düzeyleri, KAH olan hastalarda, hastalıklı damar sayısı grupları arasında ise anlamlı bir fark oluşturmadı (tek damar, $n=18$, $2,6 \pm 2,5$ $\mu\text{mg/dL}$; iki damar, $n=16$, $1,5 \pm 0,9$ $\mu\text{mg/dL}$ ve \geq 3 damar hastası, $n=52$, $2,1 \pm 2,0$; $p>0,05$). Serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubu ile tek damar hastalıklı grup arasında anlamlı bir fark oluşturmazken ($p>0,05$); hem iki damar ve hem de \geq 3 damar hastalıklı gruplarda, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,02$).

KAH olanlarda, olmayanlara göre, serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Serum adiponektin düzeylerinde belirgin bir düşüş, çok damar hastalığının bir ipucu olabilir. Buna karşın, hastalıklı damar sayısına göre KAH hasta grupları arasında, serum adiponektin düzeyleri belirgin bir fark oluşturmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, adiponektin, Anjiyografi.

YABANCI DİL ÖZETİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY AND SERUM ADIPONECTIN LEVELS IN THE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

HİDAYET GÖKSOY, MD

Decreased levels of adiponectin were shown in the patients with coronary artery disease (CAD) in some of the recent studies. In this study, we aimed to evaluate the serum adiponectin levels in different CAD groups as angiographically.

We studied 86 patients (70 males, 16 females) with CAD ($\geq 50\%$ stenosis) and 33 controls (16 males, 17 females) with normal coronary arteries. Adiponectin levels were compared between the patient and the control groups, and among the different CAD groups (single vessel, two vessels and ≥ 3 vessels diseases).

Mean age of the patients ($60,0\pm 9,5$ years) was significantly higher than the control group ($54,8\pm 10,7$ years, $p=0,01$). Body mass index and the numbers of the hypertensive and diabetic subjects were similar in both groups. Serum adiponectin levels in CAD patients ($2,0\pm 2,0$ $\mu\text{mg/dL}$) were significantly lower than the control group ($3,2\pm 2,7$ $\mu\text{mg/dL}$, $p=0,01$). However, serum adiponectin levels were not significantly different among the CAD patient groups according to the number of the diseased arteries (single vessel, $n=18$, $2,6\pm 2,5$ $\mu\text{mg/dL}$; two vessels, $n=16$, $1,5\pm 0,9$ $\mu\text{mg/dL}$ and ≥ 3 vessels disease, $n=52$, $2,1\pm 2,0$ $\mu\text{mg/dL}$; $p>0,05$). While adiponectin was not significantly different between the control and the single vessel group ($p>0,05$), it was significantly lower in both the two vessels and the ≥ 3 vessels groups than the control group ($p=0,01$ and $p=0,02$).

Serum adiponectin levels were decreased in CAD patients comparing with the normals. A noticeable decreased in serum adiponectin levels might be a clue of multivessels disease. However, no pronounced differences were found among the CAD patient groups according to the number of the diseased arteries.

Key words: Coronary artery disease, Adiponectin, Angiography.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-126.
2. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14.
3. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kamawato T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 85–89.
4. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Ilkka VI, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110: 3842–3848.
5. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423: 762-769.
6. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Okamoto Y, Kuriyama H, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100: 2473–2476.
- 7- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1436-1442.
- 8- Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005;35: 921-939.

9. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glasgow S, Insull WJr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation* 1992;85: 391-405.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med* 1986;314: 488-500.
11. Li H, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000;190: 244-254.
12. Ross R. Atherosclerosis-A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1: 298-311.
13. Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958;75: 245-251.
14. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. *Klinik Kardiyoloji 1. Baskı*, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17.
15. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31: 386-393.
16. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 1885-1894.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-1143.
18. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997;79: 17-23.
19. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glasgow S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological

classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.

20. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100: 1481-1492.

21. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106: 3143–3421.

22. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85: 1927-1938.

23. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149–1158.

24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288: 2998–3007.

25. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495–1504.
26. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 42-47.
27. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989;79: 8-15.
28. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85: 2025-2033.
29. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GT, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980;62: 70-76.
30. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983;3: 160-169.
31. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003;107-149
32. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36: 939-959.

33. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, 2003.
34. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981;2: 109-113.
35. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995;273: 1047-1053.
36. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999;340: 920-926.
37. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75-85.
38. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104: 1905-1910.
39. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-460.
40. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100: 354-360.
41. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, DenHold E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355: 865-872.

42. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997;95:1132-1137.
43. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM: Pulse Pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 130-138.
44. Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, Rauleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997;96: 4254-4260.
45. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100: 1134-1140.
46. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339: 229-234.
47. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. 2001: 1377-1387.
48. Fuster V, Wayne A, O'Rourke R. *Hurt's The Heart*. Editör: Dursun AN, 10. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 1065-1109.
49. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317: 703-713.

50. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572
51. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363-369.
52. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165-2168.
53. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein – mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103: 1194-1197.
54. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106: 1439-1441.
55. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105: 2595-2596.
56. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;339: 973-979.
57. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as prediction of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285: 2481-2485.

58. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
59. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP. Inflammation and long –term mortality after non- ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105:1412-1415.
60. Milazzo D, Blasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canora C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84: 459-461.
61. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease . FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139-1147.
62. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286: 64-70.
63. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
64. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 613-621.

65. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population : Relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998;80: 805-810.
66. Montague CT, O' Rahilly S. Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49: 883-888.
67. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002;13: 18-23.
68. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270: 26746– 26749.
69. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271: 10697–10703.
70. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
71. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278: 9073-9085.
72. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007;49: 531-538.
73. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312: 1118 – 1122.

74. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR alfa, PPAR gamma and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314: 151–158.
75. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Matsuzawa Y, Pratley RE. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1595-1599.
76. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1930-1935.
77. Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, Keiko W, Rei O, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 871-876.
78. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007;380: 24–30.
79. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte- derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102: 1296-1301.
80. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96: 1723-1732.
81. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257: 79-83.

82. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiological Research* 2004; 53: 123-129.
83. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283: 861-865.
84. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Schererv PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7: 947–953.
85. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51: 2306–2312.
86. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tnaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Agonist, Rosiglitazone, Increases Plasma Levels of Adiponectin in Type 2 Diabetic. *Diabetes Care* 2002;25: 376–380.
87. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52: 667-674.
88. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42: 76-81.
89. Donald SB. Grossman' s Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. Editör: Şahin M, 7. Baskı, İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitapevi, 2007
90. Murphy JG, Lloyd AM. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook. Editör: Erol Ç, 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2008.

91. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald Kalp Hastalıkları. Editör: Aslaner E, Şirinoğlu I, 7. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008.
92. Oto A, Ergene O, Kozan Ö. Girişimşel Kardiyoloji. Ankara: Erken Tıbbi Yayıncılık, 2007.
93. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 358–367.
94. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57: 450–458.
95. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 420-432.
96. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailet KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26: 357-366.
97. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51: 606.
98. Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Chen YT, et al. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand. *Can J Cardiol* 2006;22: 691–696.

99. Frey N, Dietz A, Kurowski V, Giannitsis E, Tölg R, Wieqand U, et al. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina. *Crit Care Med* 2001;29:1130–1136.
100. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta* 2004;344: 1 –12.
101. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103: 1057-1063.
102. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandquist M, Brekke H, Caidahl K, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17: 1434-1440.
103. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003;78: 45021–45026.
104. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2764-2769.
105. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291: 1730-1737.
106. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba G, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 331-335.

107. Shetty GK, Mantizoros CS, Economides PA, Veves A, Horton ES. Circulating adiponektin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vasculer reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 2450-2457.
108. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes* 2003;5: 349-353.
109. Stejskal D, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakova R, Proskova J, Jedelsky L. Adiponectin concentreations as a criterion of metbolic control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Biomed Papers* 2003;147: 67-172.
110. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined Metabolic Syndrom, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003;52: 1210-1214.
111. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyolara K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The Metabolic Syndrom and Risk of Major Coronary Events in th Scandinavian Simvastatin Survival Study and The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93: 136-141.
112. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892: 146-154.
113. Yamauchi T, Kamon J, Waki H. The fat-derived hormone adiponectin reverses insülin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7: 941-946.
114. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112: 91-100.

115. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277: 19521-19529.
116. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes *FEBS Lett* 2001;507: 142-146
117. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RI, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360: 57-58.
118. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin mRNA expression in subcutaneous adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2003;284: 443-448.
119. Macda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishio K, et al. PPAR ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50: 2094-2099.
120. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kmszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinedione on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51: 2968-2974.
121. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Macda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin. An insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51: 2734-2741.
122. Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Hsieh JC, et al. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2008;16: 76-80.

123. Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High Molecular Weight Adiponectin as a Predictor of Long-Term Clinical Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2007;100: 569–574.
124. Shioji K, Moriwaki S, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M, et al. Relationship of Serum Adiponectin Level to Adverse Cardiovascular Events in Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2007;71: 675–680.
125. Maahs DM, Ogden LG, Kinney LG, Wadwa P, Dabelea D, Hokanson JE, et al. Low Plasma Adiponectin Levels Predict Progression of Coronary Artery Calcification. *Circulation* 2005;111: 747-753.
126. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *European Heart Journal* 2006;27: 2300–2309.
127. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocytederived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32: 47-50.
128. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277: 25863–25866.
129. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236-3240.
130. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1155-1162.

131. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28: 292–298.
132. Hong SJ, Seo HS, Rha SW, Oh DJ, Kwon JA, Lee KN, et al. Decrease in plasma adiponectin concentrations in patients with variant angina pectoris. *Circ J* 2006;70: 414 – 418.
133. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13: 134-141
134. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation 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. *Clinical Sciences* 2002;103: 137-142.
135. Takono H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008.
136. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J.* 2006;70: 1557-1562.
137. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Kamari Y, Grossmann E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;92: 1420-1424.
138. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Fechner H, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29: 1168-1180.

139. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87: 17-23.
140. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001;344: 1959-1965.
141. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100: 793-798.
142. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Asaishi M, Mitamura H, et al. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96: 778-784.
143. Rettersol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Eriksen J, Berg K. C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction A 10 year follow up study. *Atherosclerosis* 2002;160: 433-440.
144. Haverkate F, Thompson SG, Pyke DM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349: 462-426.
145. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107: 671-674.

