

Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki

The association between serum adiponectin levels and the severity of coronary artery lesions on the angiogram

Dr. Hidayet Göksoy, Dr. Dursun Dursunoğlu, Dr. Mehmet Öztürk, Dr. Simin Rota¹

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ¹Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda serum adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada, serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya koroner anjiyografide koroner arterlerinde ciddi lezyon ($\geq 50\%$ darlık) saptanan 86 hasta (70 erkek, 16 kadın; ort. yaş 60) alındı. Koroner lezyonlu damar sayısına göre hastalar üç gruba ayrıldı; 18 hastada tek damar, 16 hastada 2 damar, 52 hastada çok damar hastalığı vardı. Koroner lezyonların ciddiyeti modifiye Gensini skoru ile değerlendirildi. Serum adiponektin düzeyleri hasta grubunda ve anjiyografide koroner arterleri normal bulunan 33 kişiden (16 erkek, 17 kadın; ort. yaş 54.8) oluşan kontrol grubunda ölçüldü ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda ortalama yaş, erkek hastaların ve sigara içenlerin sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.01$). Serum adiponektin düzeyleri hasta grubunda ($2.0 \pm 2.0 \mu\text{gr/dl}$) kontrol grubuna ($3.2 \pm 2.7 \mu\text{gr/dl}$) göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0.01$), lezyonlu damar sayısına göre altgruplar arasında serum adiponektin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Serum adiponektin düzeyi tek damar lezyonlu grupta ($2.6 \pm 2.5 \mu\text{gr/dl}$) kontrol grubundan anlamlı fark göstermedi; iki damar ($1.5 \pm 0.9 \mu\text{gr/dl}$) ve çok damar ($2.0 \pm 2.0 \mu\text{gr/dl}$) lezyonlu gruplarda ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü ($p=0.01$). Hasta grubunda Gensini skoru ortalaması 3.8 ± 1.7 bulundu. Korelasyon analizinde, serum adiponektin düzeyi Gensini skoru ile, zayıf da olsa, anlamlı negatif bir ilişki gösterdi ($r=-0.209$; $p=0.02$).

Sonuç: Serum adiponektin düzeyleri, KAH'de kontrole göre anlamlı düşüş göstermektedir. Koroner lezyon ciddiyeti arttıkça belirginleşen bu düşüş çok damar hastalığı için bir ipucu olabilir.

Anahtar sözcükler: Adiponektin; biyolojik belirteç; koroner anjiyografi; koroner arter hastalığı/kan/sınıflandırma.

Objectives: Decreased serum adiponectin levels have been shown in patients with coronary artery disease (CAD). We evaluated the association between serum adiponectin levels and CAD severity on the angiogram.

Study design: The study included 86 patients (70 males, 16 females; mean age 60 years) with angiographically documented CAD ($\geq 50\%$ stenosis). The patients were divided into three groups according to the number of vessels affected; thus, 18 had single-vessel, 16 had two-vessel, and 52 had multiple-vessel disease. The severity of coronary lesions was assessed using the modified Gensini score. Serum adiponectin levels were measured in the CAD group and in a control group of 33 subjects (16 males, 17 females; mean age 54.8 years) who were found to have normal coronary arteries on angiography.

Results: The mean age, the number of male patients, and the number of smokers were significantly higher in the CAD group ($p=0.01$). Patients with CAD exhibited significantly lower serum levels of adiponectin compared to the control group ($2.0 \pm 2.0 \mu\text{mg/dl}$ vs. $3.2 \pm 2.7 \mu\text{mg/dl}$; $p=0.01$). There were no significant differences in adiponectin levels between patients with single-, two-, and multiple-vessel disease. Compared to the controls, patients with two- and multiple-vessel disease had significantly lower adiponectin levels ($1.5 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ and $2.0 \pm 2.0 \mu\text{g/dl}$, respectively), whereas those with single-vessel disease ($2.6 \pm 2.5 \mu\text{g/dl}$) did not differ from the controls in this respect. The mean Gensini score was 3.8 ± 1.7 in the CAD group. There was a weak inverse correlation between serum adiponectin levels and the Gensini score ($r=-0.209$; $p=0.02$).

Conclusion: Serum adiponectin levels are decreased in CAD patients compared to controls. This decrease is more prominent with increasing levels of CAD severity, which may be a helpful clue of multivessel disease.

Key words: Adiponectin; biological markers; coronary angiography; coronary artery disease/blood/classification.

Geliş tarihi: 13.01.2009 Kabul tarihi: 23.03.2009

Yazışma adresi: Dr. Dursun Dursunoğlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 20200 Kınıklı Kampüsü, Denizli. Tel: 0258 - 444 07 28 e-posta: dursundursunoglu@yahoo.com

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), etyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı ilerleyici bir enflamatuvar hastalıktır.^[1,2] Sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi gibi KAH için bilinen başlıca risk faktörlerine ek olarak, son yıllarda yağ dokusundan salınan adiponektinin de KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[3,4] Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu^[4-6] ve hipertansiyon, DM ve metabolik sendrom varlığında serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^[7-10] Ayrıca, sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği de ileri sürülmüştür.^[11]

Bu çalışmada, anjiyografik tanımlı KAH olan farklı hasta gruplarında serum adiponektin düzeyleri değerlendirilerek, koroner ateroskleroz ciddiyeti ile ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterlerinde ciddi lezyon (\geq 50 darlık) saptanan 86 hasta (70 erkek, 16 kadın) çalışma grubunu, koroner arterleri tamamen normal bulunan 33 olgu (16 erkek, 17 kadın) kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgulardan koroner anjiyografi öncesinde ayrıntılı öykü alınarak KAH risk faktörleri belirlendi; olguların fizik muayeneleri yapıldı ve 12 derivasyonlu istirahat EKG'leri çekildi.

Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olanlar ile herhangi bir enfeksiyon hastalığı veya metabolik parametrelerini etkileyebilecek durumları olanlar (öyküsünde ve yapılan tetkik sonucunda tiroit bozuklukları, anemi, malignite, renal ve karaciğer fonksiyon bozuklukları) çalışmaya alınmadı. Hipertansif ve diyabetik kişiler, hastalıkları için ilaç kullanmaktaydılar. Beden kütle indeksinin (BKİ) >30 kg/m² olması obezite ölçütü olarak alındı.

Tüm olguların, rutin biyokimyasal tetkikleri 12 saatlik açlık venöz kan örneğinde yapıldı. Ayrıca, serum total adiponektin düzeyi için hastalardan 10 ml venöz kan örneği alınarak, 4000 rpm'de 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örnekleri -20 °C'de laboratuvar koşullarında bekletilip, serum total adiponektin düzeyleri ELISA yöntemi (Adiponektin ELISA, BioVendor Laboratory Medicine Inc., Çek Cumhuriyeti) ile ölçüldü.

Tüm olgulara, sağ femoral yaklaşımla, standart Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı ve ciddi koroner darlık saptananlar, koroner lezyonlu damar sayısına göre üç gruba ayrıldı: Tek damar lezyonu (n=18: 13 erkek, 5 kadın), 2 damar lezyonu (n=16: 15 erkek, 1 kadın) ve çok (\geq 3) damar lezyonu (n=52: 42 erkek, 10 kadın).

Koroner lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye Gensini skoru kullanıldı.^[12] Skoring şu şekilde yapıldı: Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal (LAD) ve sol sirkumfleks arter (LCx) için 2.5 puan; orta LAD lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal (D1) ve obtüs marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal (D2) ve LCx posterolateral dal için 0.5 puan. Her bir hastada ilgili puanlar toplanarak Gensini skoru hesaplandı.

Çalışma için tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma protokolü hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (sürüm 11.0 for Windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, KAH olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student t-testi ve KAH altgruplarının karşılaştırılmasında ise (1 damar, 2 damar, \geq 3 damar) Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ile lezyonlu koroner damar sayısına göre hasta altgruplarının ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U-testi ile Student t-testi uygulandı. Serum adiponektin düzeylerinin yaş, BKİ ve Gensini skoru gibi bazı parametreler ile korelasyonları Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterildi. Hasta grubunda yaş ortalaması, erkek hastaların ve sigara içenlerin sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.01). Beden kütle indeksi, hipertansiyon, DM ve obezite sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Serum adiponektin düzeyleri hasta grubunda (2.0 \pm 2.0 μ gr/dl) kontrol grubuna (3.2 \pm 2.7 μ gr/dl) göre anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.01). Hasta grubunda koroner lezyonun yaygınlığını gösteren Gensini skoru ortalaması 3.8 \pm 1.7 bulundu.

Lezyonlu damar sayısına göre altgruplar arasında ortalama yaş, BKİ, hipertansiyon, DM ve serum adiponektin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri ile serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=33)			Hasta grubu (n=86)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Cinsiyet							0.01
Erkek	16	48.5		70	81.4		
Kadın	17	51.5		16	18.6		
Yaş			54.8±10.7			60.0±9.5	0.01
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			27.8±3.5			26.8±4.9	A D
Hipertansiyon	14	42.4		39	45.4		A D
Diabetes mellitus	14	42.4		34	39.5		A D
Sigara içenler	8	24.2		33	38.4		0.01
Obezite (BKİ>30 kg/m ²)	14	42.4		35	40.7		A D
Geçirilmiş miyokart enfarktüsü	–			56	65.1		
Koroner arter baypas greftleme	–			26	30.2		
Perkütan koroner girişim	–			26	30.2		
Adiponektin (µgr/dl)			3.2±2.7			2.0±2.0	0.01

AD: Anlamli deęil.

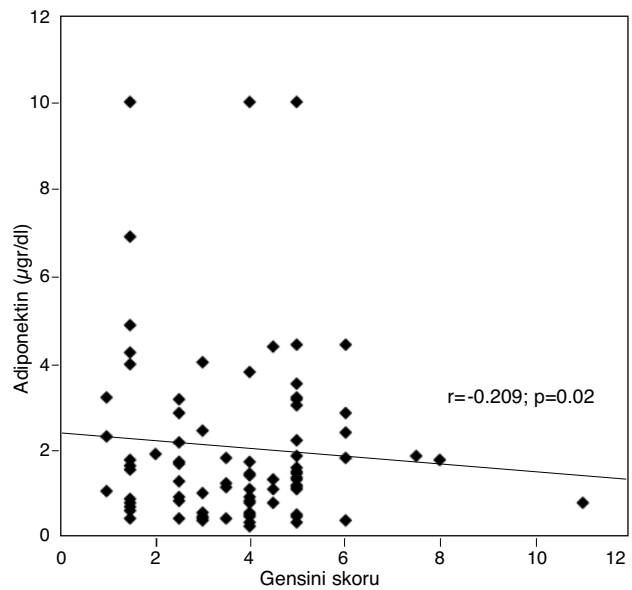
Kontrol grubu ile hasta altgruplarının ikili karşılaştırmalarında, ortalama yaş tek damar (61.1±9.3) ve iki damar (59.7±11.4) lezyonlu gruplarda kontrol grubundan anlamlı farklı değilken, çok damar (≥3) lezyonlu grupta (59.7±9.29 yıl) kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.01). Serum adiponektin düzeyi tek damar lezyonlu grupta (2.6±2.5 µgr/dl) kontrol grubundan anlamlı fark göstermedi; iki damar (1.5±0.9 µgr/dl) ve çok damar (2.0±2.0 µgr/dl) lezyonlu gruplarda ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü (p=0.01).

Korelasyon analizinde, serum adiponektin düzeyi, yaş ve BKİ ile anlamlı ilişki göstermezken, Gensini skoru ile zayıf da olsa, anlamlı negatif bir ilişki içindeydi (r=-0.209; p=0.02; Şekil 1).

TARTIŞMA

Yağ dokusundan salınan adiponektinin, KAH ile ilişkili olduğu son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^[3,4] Benzer şekilde, çalışmamızda da serum adiponektin düzeyleri, anjiyografik olarak KAH saptanan hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tek damar lezyonlu grupta serum adiponektin düzeyleri anlamlı farklılık göstermezken, 2 damar ve ≥3 damar lezyonlu gruplarda anlamlı derecede düşük bulundu. 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 söylenebilir.

Hasta grubunda, koroner lezyon ciddiyetini (yaygınlığını) gösteren Gensini skorunun serum adiponektin düzeyleri ile zayıf da olsa, anlamlı negatif bir ilişki göstermesi de, KAH şiddeti arttıkça serum adiponektin düzeylerinin azaldığına ya da serum adiponektin düzeyleri düşük olan hastalarda koroner lezyonun daha yaygın ve ciddi olduğuna işaret etmektedir. Adiponektinin fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^[4-6] Ayrıca, sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal, hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebilece-

**Şekil 1.** Serum adiponektin düzeylerinin Gensini skoru ile ilişkisi.

ği ileri sürülmüştür.^[11] Liang ve ark.^[13] yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, anjina pektorisli hastalarda beş yıllık takip sonrasında, anjiyografik olarak KAH ilerlemesinin azalmış serum adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Stabil anjina pektoris, kararsız anjina pektoris ve ST yükselmez miyokart enfarktüsü (ME) nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 325 erkek hastayı içeren bir başka çalışmada ise, düşük serum adiponektin düzeyleri, akut ME ve kardiyak mortalite için öngördürücü bulunmuştur.^[14] Kompleks lezyonlu koroner hastalarında serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu ve azalmış adiponektin düzeylerinin plak hassasiyetinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür.^[15]

Adiponektinin aktif türü olan yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) türü, intraselüler adiponektinin büyük kısmını oluşturmakta ve glukoz ile lipit metabolizmasında total adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır.^[4] Inoue ve ark.^[16] 149 kişide yaptıkları bir çalışmada, azalmış YMA adiponektin düzeylerinin vazospastik anjina pektoris, stabil anjina pektoris ve ME ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Anılan çalışmada, çok damar KAH olanlarda, tek damar hastalarına göre YMA adiponektin düzeylerinin daha da düşük olduğu ve azalmış YMA adiponektin düzeylerinin DM, insülin direnci, yüksek duyarlılık CRP ile birlikte kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu gösterilmiştir.^[16] Çalışmamızda ise, adiponektinin serumdaki düzeyleri ölçülmüş, moleküler formları değerlendirilmemiştir. Ancak, çalışmamızda çok damar koroner hastalarında, tek damar hastalarına göre total adiponektin düzeylerinin azalmış olması, YMA adiponektin düzeylerinin de azalmış olabileceğini akla getirmektedir.

Serum adiponektin düzeylerinin çok damar koroner hastalarında azalmış olmasının bir neden mi, yoksa sonuç mu olduğu konusu henüz açıklık kazanmamıştır. Bunun için, randomize, ileriye dönük çalışmalar yanı sıra deneysel çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, kısmen de olsa bu konuya ışık tutmaktadır. Pischon ve ark.^[17] tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada, yüksek adiponektin düzeyi olan erkeklerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ME riski daha düşük bulunmuştur. Okamoto ve ark.^[18] yapmış oldukları deneysel çalışmada, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığı gösterilmiş, bunun sonucunda da serum adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Adiponektinin enflamatuvar uyarılara yanıtta

endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe ettiği ve endotel hücreleri ile makrofajlarda antienflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olduğu^[19] ve endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırdığı da gösterilmiştir.^[20]

Sonuç olarak, koroner arter hastalarında serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmaktadır. İki veya daha fazla damar lezyonu olan gruplarda serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle, serum adiponektin düzeylerinin düşük olması, tek damar hastalığından ziyade çok damar (≥ 2 damar) hastalığına işaret edebilir. Ayrıca, koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skorunun serum adiponektin düzeyleri ile zayıf da olsa, anlamlı negatif ilişki 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.

Çalışmamız, serum adiponektin düzeylerinin, gelişebilecek yeni kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerinin araştırılmasını, amaç ve yöntem olarak içermemektedir. Çalışmamızın kısıtlaması olan bu durum için, deneysel çalışmalar yanı sıra randomize, ileriye dönük uzun dönem çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması ise, serum adiponektin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, BKİ, hipertansiyon ve DM arasında çoklu değişken analizin yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızda yaş ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmasına karşın, serum adiponektin düzeylerinin yaştan etkilendiği ve yaş ile pozitif bir ilişki gösterdiği bilinmektedir.^[21] Diğer yandan, çalışmamızda koroner hastaları, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yaşlı idiler; dolayısıyla, yaşa bağlı olarak serum adiponektin düzeylerinin artması beklenirken, anlamlı olarak daha düşük saptanmış olması dikkat çekicidir ve durum KAH ile ilişkilidir. Gensini skorunun zayıf da olsa, serum adiponektin düzeyleri ile anlamlı negatif bir ilişki göstermesi de bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızın, serum adiponektin düzeylerinin anjiyografik olarak koroner lezyonlu damar altgruplarında da değerlendirilmesi ve koroner lezyon yaygınlığı ile ilişkisinin gösterilmiş olması açısından önem taşıdığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
3. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
4. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-8.
5. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
6. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
7. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen, 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;110:3842-8.
8. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, 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;26:871-6.
9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
10. 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;86:1930-5.
11. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007;56:459-67.
12. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
13. Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Hsieh YC, et al. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2008;129:76-80.
14. Çavuşoğlu 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. *Eur Heart J* 2006;27:2300-9.
15. 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;48:1155-62.
16. 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;100:569-74.
17. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7.
18. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
19. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
20. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
21. Patel JV, Abraheem A, Dotsenko O, Creamer J, Gunning M, Hughes EA, et al. Circulating serum adiponectin levels in patients with coronary artery disease: relationship to atherosclerotic burden and cardiac function. *J Intern Med* 2008;264:593-8.