

Stabil anjina pektorisli hastalarda Gensini skoru, adiponektin ve glikoz düzeyleri arasındaki ilişki

Relationship among Gensini score and levels of glucose and adiponectin in patients with stable angina pectoris

Ferhat Özyurtlu¹, Özgül Yıldız², Erkan Ayhan³, Turgay Işık³, Halit Acet¹, Zihni Bilik¹, Uğur Kemal Tezcan²

¹ Diyarbakır Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

³ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Adiponektin, insülin duyarlılığını düzenleyen ve adipositden sekrete edilen bir proteindir ve dolaşımdaki seviyesinin azalması insülin direnci ile ilişkilidir. Biz, stabil anjina pektorisli hastalarda serum adiponektin ve kan glikoz seviyeleri ile koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya stabil anjina pektorisli 160 hasta (82 erkek) dahil edildi. Hastalar başvuru esnasındaki kan glikoz seviyelerine göre 3 gruba ayrıldı; 24 hasta normal kan glikoz grubu, 53 hasta bozulmuş glikoz tolerans grubu ve 53 hasta diabetes mellitus (DM) grubu. Koroner lezyonların şiddeti Gensini skoru kullanılarak değerlendirildi. Tüm gruplarda serum adiponektin seviyeleri de ölçüldü.

Bulgular: Hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite ve insülin direnci DM grupta anlamlı olarak daha yüksekti. DM'li hastalarda serum adiponektin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (13.55 ± 7.16 , $p=0.002$). Ortalama Gensini skoru DM grupta 40.84 ± 37.25 olarak saptandı ($p=0.006$).

Sonuç: Stabil anjina pektorisli olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı için bir ipucu olabilir.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, diabetes mellitus, koroner anjiyografi, insülin direnci, stabil anjina pektoris

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında gelen iskemik kalp hastalıklarının altında yatan patoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombostür. Oluşum mekanizmaları her ne kadar farklı gibi görünse de birbiri ile sürekli etkileşim içinde olan aterogenez ve trombogenez güncel

ABSTRACT

Objectives: Adiponectin is an adipocyte-secreted protein that modulates insulin sensitivity and whose low circulating concentration is associated with insulin resistance. We evaluated the association between serum adiponectin and blood glucose levels with coronary artery disease severity on the angiogram in patients with stable angina pectoris.

Materials and methods: The study included 160 patients (82 males) with stable angina pectoris. The patients were divided into three groups according to the blood glucose levels on admission; thus, 24 had normal glucose group, 53 had impaired glucose tolerance group, and 53 had diabetes mellitus (DM) group. The severity of coronary lesions was assessed using the Gensini score. Serum adiponectin levels were measured in the all group.

Results: The hypertension, hyperlipidemia, obesity, and insulin resistance were significantly higher in the DM group. Patients with DM significantly lower serum levels of adiponectin (13.55 ± 7.16 , $p=0.002$). The mean Gensini score was 40.84 ± 37.25 in the DM group ($p=0.006$).

Conclusion: Serum adiponectin levels may be a clue for severity coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *J Clin Exp Invest 2012; 3(2): 229-234*

Key words: Adiponectin, diabetes mellitus, coronary angiography, insulin resistance, stable angina pectoris

bir kavram olan aterotromboz olarak adlandırılmaktadır.¹ Endotel disfonksiyonu ile başlayan aterotrombotik süreç aterosklerozun oluşması, komplike olması ve üzerine trombüs oturmasıyla akut koroner sendromlar olarak klinikte ortaya çıkarlar.¹ Bu aterosklerotik süreç; hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), yaşlanma, sigara, genetik faktörler gibi bilinen risk faktörlerin endotelin fonk-

Correspondence: Dr. Erkan Ayhan

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye E-mail: erkayh@gmail.com

Received: 10.05.2012, Accepted: 01.06.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

siyonlarını bozmasıyla başlar. Tüm dünyada kabul edilen bu geleneksel risk faktörleri dışında aterosklerotik sürece katkıda bulunabilecek yeni risk faktörlerinden biri de insülin direncidir.²⁻⁴

Son yıllarda DM'nin öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glikozu olarak bilinen klinik durumların DM gibi ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.⁵ Tip 2 DM patogenezinde rol oynayan insülin direncinde ortaya çıkan hiperinsülineminin tek başına endotel disfonksiyonuna yol açmadığı savunulmaktadır.^{6,7}

Adiponektin gen transkript-1 (OpM1) bölgesinden kodlanan, 244 aminoasitli, kollajen VIII, X ve C1q ile yüksek derecede benzerlik gösteren bir glikoproteindir. Aterosklerozu geriletken antienflamatuvar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine protektif etkisi vardır.^{8,9} Aterosklerotik endotelden, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve TNF-alfa tarafından indüklenen monositlerin endotelial alana göçünü önler.¹⁰

Bu çalışmada, insülin direncinin değerlendirildiği hasta gruplarında (normal glikoz seviyelerinden DM'ye doğru giderek artan kan glikoz seviyelerinde) serum adiponektin düzeyleri değerlendirilerek, Gensini skoru ile koroner ateroskleroz ciddiyeti ile olan ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran hastalar içinde stabil anjina pektoris tanısı konulan, girişimsel olmayan testlerde (efor testi gibi) koroner iskemi bulgusu saptanan ve bu nedenle de koroner anjiyografi uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri: malignite, organ yetersizliği öyküsü (karaciğer veya böbrek gibi), akut koroner sendrom kliniği, miyokart enfarktüsü öyküsü koroner artere müdahale öyküsü (by-pass operasyonu, koroner balon ve/veya stent) , sistemik inflamatuvar hastalık, atriyal fibrilasyon ve orta-ileri derecede kapak hastalığı olarak belirlendi.

Dışlanma kriterleri sonrası çalışmamıza 160 hasta dahil edildi. Hastalar başvuru anında açlık kan glikoz düzeyine göre 3 gruba ayrıldı (ADA kriterlerine göre) 11; 1- Normal kan glikoz değeri olan grup (açlık kan glikoz < 100mg/dL) 2- Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) grubu ve 3- DM Grubu (açlık kan glikoz ≥ 126mg/dL). Bozulmuş açlık glikozu (açlık kan glikozu =100-126mg/dL) saptanan hasta-

lara 75 gram oral glikoz tolerans testi uygulayarak 2. saat kan glikoz değerlerine bakıldı ve kan glikoz seviyesi <140 mg/dl saptanan kişiler normal kan glikoz grubuna,140-199 mg/dl arası saptanan kişiler bozulmuş glikoz toleransı (BGT) grubuna ≥200 mg/dl saptanan kişiler ise DM grubuna dahil edildi.

Hastaların başvuru anında boy, kilo ve tüm fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca hastaların kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı, sigara içme öyküsü ve aile öyküsü) öğrenilip kaydedildi. Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan onay alındı ve tüm hastalara aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

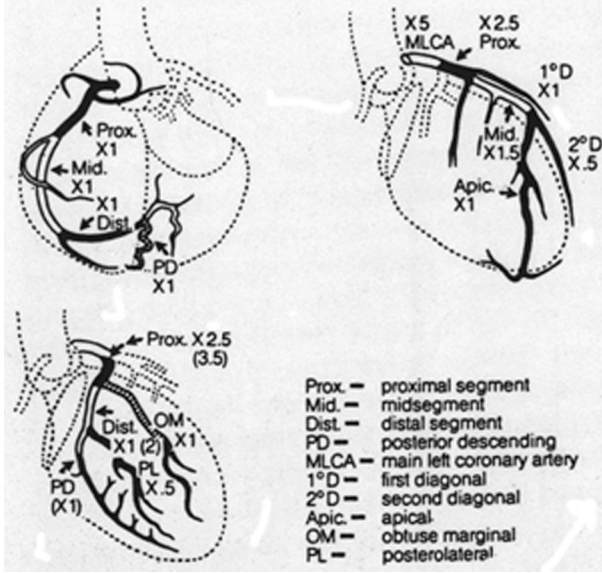
Biyokimyasal analizler

Tüm olguların, rutin biyokimyasal tetkikleri 12 saatlik açlık venöz kan örneğinde yapıldı. Serum adiponektin düzeyleri ticari kit (Human Adiponectin Elisa Kit, LINCO Research, Missouri, Mo, USA) ile enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Kitin çalışmalar arası (inter assay) korelasyon katsayısı 17.73 ng/ml de %8.4, 29.13 ng/ml konsantrasyonda %2.4, 39.10 ng/ml konsantrasyonda %6.2 olarak saptanırken kitin çalışma içi (intra assay) korelasyon katsayısı %7.4 olarak saptandı. İnsülin direnci homeostaz değerlendirme modeli (HOMA) IR = açlık insülin seviyesi (µU/mL) x glikoz seviyesi (mmol/L)/22.5) formülüne göre hesaplandı. 12

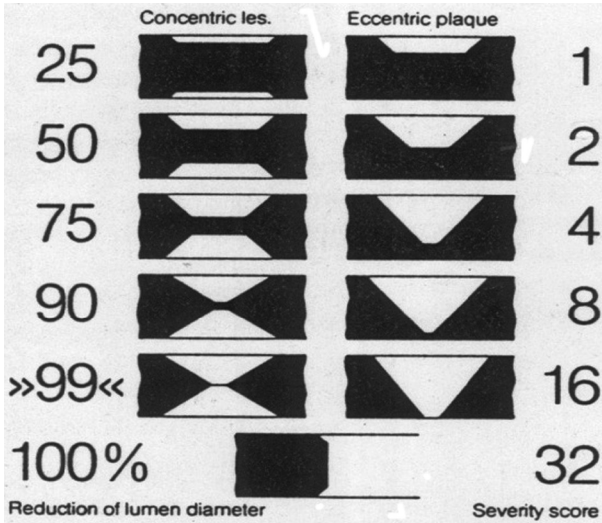
Koroner anjiyografi

Tüm olgulara, sağ femoral yaklaşımla, standart Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyogram analizleri uzman kardiyologlar tarafından yapıldı. Hastaların, tüm epikardiyal koroner arterlerinde (yan dallar dahil) anjiyografik olarak plak, kenar düzensizliği, ektazi ve yavaş akımı yok ise koroner arterleri normal, yukarıda sayılan durumların en az birinin varlığında koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalar ise en az bir koroner arterinde ≥%50 darlık saptananlar tıkaçıcı koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. En az bir koroner arterinde < %50 darlık saptananlar ise tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için Gensini skorlaması kullanıldı. 13 Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı (Sol ana koroner lezyonu

icin 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2.5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak her hasta grubunun Gensini Skoru elde edildi (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Koroner anjiyografide saptanan lezyonların koroner anatomik yerleşimlerine göre kullanılan çarpım faktörleri



Resim 2. Koroner anjiyografide saptanan lezyonların darlık yüzdelere göre çarpım faktörleri

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 10.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma", sürekli olmayan değişkenler "oran" olarak ifade edildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, Student t-testi kullanıldı, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve çoklu grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de çalışma gruplarının demografik özellikleri gösterildi. Hasta gruplarının yaş ortalaması DM'li hasta grubunda 59.3 ± 8.1 yıl, BGT li hasta grubunda 59.6 ± 11.4 yıl ve kan glikoz düzeyi normal olan hasta grubunda 58.07 ± 11.7 yıl olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.719$).

Çalışmaya alınan 3 hasta grubunda kadın ve erkek hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p < 0.89$). Çalışmaya dahil edilen hastalardan DM grubunda 27 kadın (%50.9), 26 erkek (%49), BGT grubunda 26 kadın (%49.1), 27 erkek (%50.9) ve normal kan glikoz grubunda 25 kadın (%46.3), 29 erkek (%53.7) vardı. 3 grup arasında; aile öyküsü, sigara içme oranları ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırası ile, $p=0.541$, $p=0.746$, $p=0.136$). Hastaların anjiyografi sonuçları ile açlık kan glikozu arasında da anlamlı bir ilişki vardı. Tıkalıcı koroner arter hastalığı en fazla DM grubunda (%54.7), daha sonra BGT grubunda (%45.3) ve en az da normal glikoz grubunda (%29.6) saptandı ($p=0.026$). Gensini skoru ise en yüksek DM grubunda, daha sonra BGT grubunda ve en düşük ise normal glikoz grubunda saptandı ($p=0.006$). Ayrıca çalışmamızda insülin direncini saptamak için kullandığımız HOMA- IR değeri en yüksek DM grubunda saptandı ($p < 0.001$). Yine bulgularımıza göre en düşük adiponektin seviyesi DM grubundaydı ($p=0.002$). Çalışmamızda koroner anjiyografi sonuçlarına göre verilen tedavi kararı açısından gruplar arasında farklılıklar olduğu saptandı. Gensini skorunun en yüksek ve adiponektin düzeyinin en düşük olduğu DM grubunda girişimsel tedavi (özellikle koroner arter bypass operasyonu, $p=0.04$) diğer gruplara göre daha fazla oranda saptandı.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Normal (n=54)	BGT (n=53)	DM (n=53)	p
Hipertansiyon öyküsü (%)	29 (53.7)	23 (43.4)	41 (77.4)	0.014
Hiperlipidemi (%)	20 (37)	24 (45.3)	44 (83)	<0.001
Obezite (n)	13 (24.1)	13 (24.5)	24 (45.3)	0.019
Trigliserit (mg/dl)	112.09 ± 62.10	126.60 ± 53.01	150.33 ± 67.43	0.006
HOMA-IR	1.35 ± 1.35	1.64 ± 1.39	2.90 ± 2.33	<0.001
Adiponektin (ng/ml)	19.45 ± 9.34	15.19 ± 9.78	13.55 ± 7.16	0.002
Koroner Anjiyografi Sonuçları (n)				
Normal	15 (27.8)	14 (26.4)	5 (9.4)	0,026
Tıkalı olmayan KAH	23 (42.6)	15 (28.3)	19 (35.9)	0.03
Tıkalı KAH	16 (29.6)	24 (45.3)	29 (54.7)	0.3
Gensini skoru	28.00±19.23	24.62±20.82	40.84±37.25	0.03
Uygulanan Tedavi (n)				
Sadece medikal tedavi	30 (55.5)	28 (52.8)	15 (28.3)	0.008
Perkütan koroner müdahale	16 (29.6)	14 (26.4)	20 (37.7)	0.43
By-pass operasyonu	8 (14.8)	11 (20.7)	18 (33.9)	0.04

N: Normal açlık plazma glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, DM: Diabetes mellitus, HOMA-IR: Homeostaz değerlendirme modeli, KAH: Koroner Arter Hastalığı

TARTIŞMA

Stabil anjina pektoris nedeni ile kardiyak kateterizasyon uygulanan ve glikoz metabolizmasına göre sınıflandırdığımız hasta grupları karşılaştırıldığında DM'li hastalarda; 1) Hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite öyküsü daha sık, 2) Adiponektin seviyeleri daha düşük ve Gensini skoru dolayısıyla da koroner arter hastalık yaygınlığı daha fazla ve 3) Koroner anjiyografi sonuçlarına göre tıkalı koroner arter hastalığı ve bu hastalara uygulanan girişimsel tedavi (özellikle by-pass operasyonu) daha fazla uygulanmaktadır.

İnsülin direnci; hiperinsülinemiden başlayıp metabolik sendrom, bozulmuş glikoz toleransı ve DM'ye kadar gidebilen metabolik bir bozukluktur ve aterosklerozun bu spektrumun neresinde başladığı tam olarak belli değildir.^{6,7} Hiperinsülinemi ve artmış insülin direncinin, nitrik oksit üretiminin azalması, inflamasyonun artması, oksidatif streste artış, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun artması, endotelin-1 sentezinin artması, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyesinin artması, glikotoksisite, lipotoksisite ve renin- anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu^{5,14-16} gibi bir çok faktör ile ilişkili olduğu ve endotel disfonksiyonu yaparak ateroskle-

roz patofizyolojisi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir.

Gensini skorlama sistemi, koroner arter hastalığı yaygınlığını değerlendirmek için kullanılan bir metodur. Bu sistemin, koroner aterosklerozun ciddiyeti, artan plazma açlık glikoz seviyeleri ve insülin direnci ile orantılı olduğu bilinmektedir.¹⁴

Adiponektin, insülin direnci üzerinde düzenleyici bir moleküldür ve antiinflamatuvar, antiaterojenik etkilerinin yanı sıra nitrik oksit salınımını artırıcı etkileri vardır.¹⁷⁻¹⁸ İnsülin direnci, metabolik sendromlu ve çok damar koroner hastalarında görülen hipoadiponektineminin bu hastalıklar için bir neden değil de; bu hastalıkların bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, kısmen de olsa bu konuya ışık tutmaktadır. Pischon ve ark.¹⁹ tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada, yüksek adiponektin düzeyi olan erkeklerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokart enfarktüs riski daha düşük bulunmuştur. Akut miyokart enfarktüsü nedeniyle acil perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda azalmış serum adiponektin düzeylerinin, 3 yıllık takip sonrasında artmış kardiyak olay riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰

Daha önce yapılmış çalışmalar^{10,21} ile uyumlu olarak çalışmamızda DM'li hasta grubunda diğer

gruplara göre adiponektin seviyeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu nedenle risk altındaki bireylerde serum adiponektin düzeylerinin düşük saptanması, tek damar hastalığından ziyade çok damar (≥ 2 damar) hastalığına işaret edebilir. Yine Xia K. ve ark.²² çalışmamıza benzer olarak anormal glikoz metabolizmasına sahip hastalarda serum adiponektin seviyelerinin düşük olduğunu saptamışlar ve adiponektinin bu hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı için bir gösterge olarak kullanılabileceğini savunmuşlar.

Adiponektinin aktif bir formu olan yüksek moleküler ağırlıklı formu, glikoz ile lipit metabolizmasında total adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır.²³ Inoue ve ark.²⁴ yaptıkları bir çalışmada, azalmış yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin seviyelerinin vazospastik anjina pektoris, stabil anjina pektoris ve miyokart enfarktüsü ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada çok damar koroner arter hastalığı olanlarda, tek damar hastalarına göre yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin seviyelerinin daha da düşük olduğu ve azalmış yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeylerinin DM, insulin direnci, ile birlikte kardiyovasküler olaylar için bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda ise, adiponektinin serumdaki toplam düzeyleri ölçülmüş olup moleküler formlarına göre değerlendirilmemiştir. Ancak yukarıda bahsedilen çalışmada, çok damar koroner arter hastalığı, olan kişilerde adiponektinin yüksek moleküler ağırlıklı formunun, azalması çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlılıklar göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızın randomize ve ileriye dönük bir çalışma olmaması, çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının azlığı ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, bu çalışmanın en önemli kısıtlamalarını oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların DM için kullandıkları tedavinin adiponektin seviyelerine dolayısıyla da Gensini skoruna olan etkileri de çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Sonuçlarımız koroner arter hastalık yaygınlığı ile adiponektin seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir. İnsülin direncinin, metabolik sendromun ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde oynadığı rol göz önüne alındığında koroner arter riski olan bireylerin belirlenmesinde adiponektin seviyeleri önemli bir yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. John M. Canty Jr. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, Mann DL (eds.). Heart disease. A Textbook of Cardiovascu-

lar Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 2011:1049-1074.

2. Watkins SM, Rowe MW, Kolberg JA, Wagenknecht LE, Bergman RN. Biomarker models as Surrogates for the Disposition index in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med* 2012;13.Ulaşılabilirliği adres: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2012.03625.x/pdf>
3. Fullerton MD, Steinberg GR, Schertzer JD. Immunometabolism of AMPK in insulin resistance and atherosclerosis. *Mol Cell Endocrinol*.2012;14.Ulaşılabilirliği adres: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720712000810>
4. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90(5A): 27-33.
5. Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, et al. Relationship between insulin resistance and accumulation of coronary risk factors. *Diabetes, Obesity Metabolism* 2002;4(6): 388-93.
6. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105(5):576-82.
7. Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 545-50.
8. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):531-8.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-6.
10. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, 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(25):3842-8.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S64-71.
12. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4426-33.
13. Gensini GG. Coronary arteriography: role in myocardial revascularization. *Postgrad Med* 1978;63(1):121-8.
14. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Bertoluci M, et al. Angiographic coronary artery disease is associated with progressively higher levels of fasting plasma glucose. *Diabet Res Clin Pract* 2007; 75(2): 207-13.
15. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2006; 20(3): 355-67.

16. Andreas F, Anthony J, Pussell P, et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insülin resistance rather than decreased insülin secretion. *Circulation* 2003; 108(15):1822-30.
17. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380(1-2): 24-30.
18. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344(1-2): 1-12.
19. Pischon T, Girman CJ, Hotamışlıgil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-7.
20. Shioji K, Moriwaki S, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2007;71(5): 675-80.
21. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coronary Artery Dis* 2008; 19(2):79-84.
22. Xia K, Guo L, Zhao Z, Md Sayed AS, Li F, Yang T. Plasma level of adiponectin in coronary heart disease patients combined with abnormal glucose metabolism. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012;37(2):179-84.
23. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5): 531-8
24. Inoue T, Kotooka N, Morooka T, 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(4): 569-74.