

Hiperlipidemik Olgularda Azalmış Serum Adiponektin Düzeyi ve Atorvastatin Tedavisinin Etkisi

Yusuf ÖZKAN^{a 1}, Handan AKBULUT², Süleyman Serdar KOCA³, Vedat GENÇER³, Emir DÖNDER³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı,

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Giriş: Koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme gibi ateroskleroz temelli hastalıklar morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindedir. Hiperlipidemi aterosklerotik hastalıkların majör risk faktörlerindedir ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin hiperlipidemide yaygın olarak kullanılmaktadır. Yağ dokudan üretilen, aterosklerozu geriletan adiponektinin; obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi ateroskleroz risk faktörlerinin varlığında serum düzeylerinin azaldığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada hiperlipidemide ve atorvastatin tedavisi sonunda serum adiponektin düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya non-diyabetik hiperlipidemik 26 olgu ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kan basınçları hiperlipidemi grubuna uygun 10 sağlıklı olgu alındı. Hiperlipidemik 26 olgu 20 mg/gün atorvastatin ile 8 hafta süre tedavi edildi. Tedavinin başlangıcında ve 8 hafta sonra serum lipit ve adiponektin düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Sağlıklı olgularda adiponektin düzeyi 18.8 ± 6.8 µg/mL iken hiperlipidemi grubunda 3.7 ± 1.3 µg/mL tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Çalışmaya alınan hiperlipidemik olgularda adiponektin düzeyi kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Sekiz haftalık atorvastatin tedavisi ile serum adiponektin düzeyinin 3.7 ± 1.3 µg/mL'den 4.7 ± 1.9 µg/mL'ye çıktığı görüldü ($p < 0.05$).

Sonuç: Hiperlipidemi varlığında adiponektin düzeyi anlamlı olarak azalmaktadır. Atorvastatin tedavisi lipit profilinde olumlu değişikliklere ilaveten aterosklerozda protektif rol üstlendiği bildirilen adiponektin düzeylerinde artışa yol açmaktadır. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, hiperlipidemi, atorvastatin ve adiponektin.

ABSTRACT

Decreased Adiponectin Levels and Effect of Atorvastatin Treatment in Hyperlipidemic Patients

Objectives: Atherosclerotic diseases such as coronary heart disease, myocardial infarction and stroke are leading causes of morbidity and mortality. Hyperlipidemia is among the major risk factors for atherosclerotic diseases. Atorvastatin, a member of statins which is a potent lipid lowering drugs is used widely in hyperlipidemia. Serum levels of adiponectin that is produced in adipose tissue and that regressed atherosclerosis were shown to fall down in the presence of such atherosclerosis risk factors as hypertension, diabetes and hyperlipidemia. In the present study we aimed to examine serum adiponectin levels in hyperlipidemia and at the end of atorvastatin treatment.

Material and Methods: The study enrolled 26 non-diabetic hyperlipidemic patients and 10 healthy individuals matching hyperlipidemia group in terms of age, sex, body mass index and blood pressure. The 26 hyperlipidemic patients were treated with 20 mg/day atorvastatin for 8 weeks. Serum lipid and adiponectin levels were examined at the beginning of the treatment and after 8 weeks.

Results: Adiponectin levels were found 18.8 ± 6.8 µg/mL in healthy individuals and 3.7 ± 1.3 µg/mL in hyperlipidemic patients, the difference between them being statistically significant ($p < 0.05$). It was established in hyperlipidemia cases that adiponectin level in women was statistically significantly higher than that in men ($p < 0.05$). It was seen that serum adiponectin level increased from 3.7 ± 1.3 µg/mL to 4.7 ± 1.9 µg/mL at the end of the 8-week atorvastatin treatment.

Conclusion: Adiponectin level significantly decreases in the presence of hyperlipidemia. Atorvastatin treatment leads to favorable changes in lipid profile and an increase in levels of adiponectin. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Atherosclerosis, hyperlipidemia, atorvastatin and adiponectin.

Günümüzde koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme, periferik damar hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalite sebepleri arasında ön sıralarda bulunmaktadır. Aterosklerozun, KVH'ların artışında önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (1-5). Ateroskleroz (AS) tüm Dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlerde başta gelen mortalite ve morbi-

dite nedenidir (5). AS'un eskiden zannedildiği gibi yaşla ortaya çıkan kaçınılmaz bir fenomen olmadığı (2,5) hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), diyabet ve obezite gibi bazı risk faktörlerinin tetiklediği, çocukluk yaşlarda başlayan kompleks inflamatuvar bir süreç olduğu ortaya konulmuştur (1-5).

^a Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Özkan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Elazığ

* Bu çalışma 6. İç Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Tel: +90 424 2333555

e-mail: dryusufozkan@hotmail.com

Deneysel ve klinik çalışmalar, AS'un önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir (5,6). AS'un ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL). Damar duvarına girip oksidasyona uğrayan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksid inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturarak aterosklerozu hızlandırmaktadır (2,5,6).

Potent lipid düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin, hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacıyla kullanılmakta ve KVH'lara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (7). Statinlerin AS'da protektif etkilerinin lipid düşürücü etkilerine ilaveten anti-inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sekresyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltıcı etkilerine bağlı olduğu ortaya konulmuştur (2,7,8).

Yağ dokusu adipositokin adı verilen biyolojik olarak aktif bir çok molekül üretmektedir (7,9). Adiponektin bu moleküllerden birisidir (10,11). Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; diyabet, hipertansiyon, sigara içilmesi, hiperlipidemi gibi AS'a zemin hazırlayan risk faktörleri varlığında azaldığı bildirilmektedir (12-16). Lipid düşürücü tedavilerin serum adiponektin düzeylerine etkilerini inceleyen yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır.

Atorvastatinin lipid düşürücü etkilerine ilaveten anti-inflamatuvar etkilerinden söz edilmektedir. Bu çalışmada sağlıklı bireyler ile hiperlipidemik olguların serum adiponektin düzeylerini karşılaştırmayı ve hiperlipidemik olgularda atorvastatin tedavisinin adiponektin düzeyine etkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye polikliniğine başvuran non-diyabetik hiperlipidemik 26 hasta (ortalama yaşları 50.9±9.7 yıl olan; 11 erkek, 15 kadın) ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kan basınçları hiperlipidemi grubuna uygun 10 sağlıklı gönüllü (4 erkek, 6 kadın) çalışmaya alındı. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı izinleri alındı. Olguların demografik özellikleri kaydedildi. Anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Sekonder lipid bozukluklarına sebep olabilecek patolojiye sahip; KVH, diabetes mellitus (DM) ve renal yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son bir ay içinde kullandıkları ilaçlar sorgulandı; antihiperlipidemik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Sigara içimi ve süresi,

sedanter yaşam varlığı sorgulandı. Diyabet ve KVH tanısı almış primer akraba varlığı sorgulanıp kaydedildi.

Hiperlipidemik olgulara 20 mg/gün atorvastatin tedavisi 8 hafta süre ile peroral uygulandı.

Tüm olgulardan çalışma başlangıcında ve hiperlipidemi grubundan atorvastatin tedavisinin sonunda tüm tetkikler için en az 8 en fazla 14 saat açlığı takiben sabah 08.00 ile 09.00 saatleri arasında venöz kan alındı. Aynı gün total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), LDL, insülin ve C-peptid düzeylerine rutin klinik yöntemlerle bakıldı. Adiponektin analizi için ayrılan kanlar santrifüj edilip, elde edilen serum -20°C'de çalışıldığı güne kadar bekletildi. Adiponektin; human adiponektin ELISA kiti (B-Bridge international Inc.) kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile EL X800 ELISA okuyucusunda literatüre uygun olarak çalışıldı (14,15). İnsülin direnci; homeostasis model assesment (HOMA-IR) matematiksel yöntemi olan [açlık insülin (µU/ml) x açlık glukozu (mmol/L) /22,5] formülü ile belirlendi (17).

Elde edilen veriler SPSS-11 bilgisayar paket programına yüklendi. İstatistiksel analizlerde; hiperlipidemik, sağlıklı grupları arası farkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve atorvastatin tedavisinin etkisinin değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağlıklı gönüllülerde adiponektin düzeyi 18.8±6.8 µg/mL iken hiperlipidemik grubunda 3.7±1.3 µg/mL tespit edildi (Şekil-1) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Hiperlipidemik grubunda sağlıklı olgular ile karşılaştırıldığında; açlık insulini, HOMA-IR, TK, LDL ve TG anlamlı yüksek idi (p<0.05). Hiperlipidemik ve sağlıklı grupların biyokimyasal verileri Tablo-1'de görülmektedir.

Adiponektin düzeyi erkek olgularda 3.9±1.4 µg/mL iken kadın olgularda 5.4±1.7 µg/mL olup (Şekil-2) kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). Hiperlipidemik grubunda hipertansiyonu olan 10 (%38.5) olguda serum adiponektin düzeyi hipertansiyonu olmayanlara göre farklı değildi.

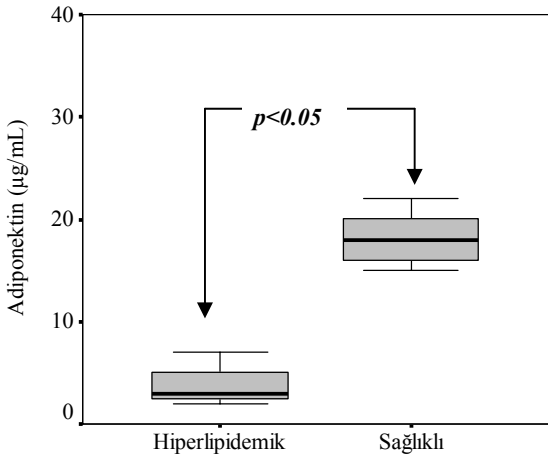
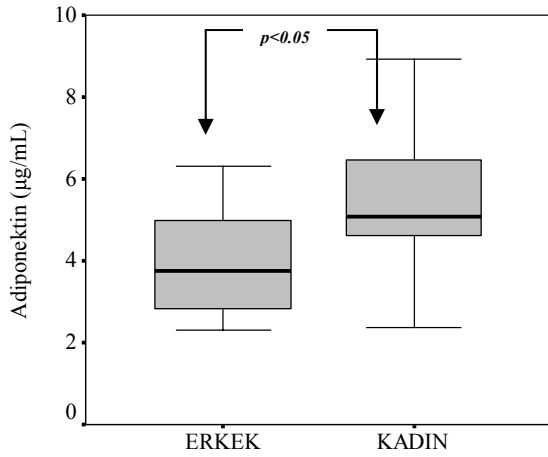
Sigara içen 8 (%30.8) ve içmeyen 18 (%69.2) hiperlipidemik olguların serum adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (p>0.05). DM aile öyküsü taşıyan 4 (%15.4) olgu ve KVH aile öyküsü taşıyan 6 (%23.1) olgunun DM ve KVH aile öyküsü taşımayanlara göre serum adiponektin düzeyleri arasında fark yoktu (p>0.05).

Tablo 1. Sağlıklı olguların ve hiperlipidemik grubunun biyokimyasal verileri.

	Sağlıklı (n=10)	Hiperlipidemik (n=26)	P
VKİ (kg/m ²)	26.8±3.1	28.3±2.6	0.084
Glukoz (mg/dL)	87.0±16.0	100.3±11.9	0.125
İnsülin(µU/mL)	5.64±2.36	8.92±2.05	0.002
HOMA-IR	1.42±1.23	2.41±0.42	0.001
Adiponektin(µg/mL)	18.80±6.79	3.72±1.27	0.000
TK (mg/dL)	184.0±45.0	280.0±38.0	0.002
HDL (mg/dL)	51.0±8.0	49.0±11.0	0.065
LDL (mg/dL)	126.0±29.0	194.0±24.0	0.005
TG (mg/dL)	156.0±51.0	315.0±99.0	0.004

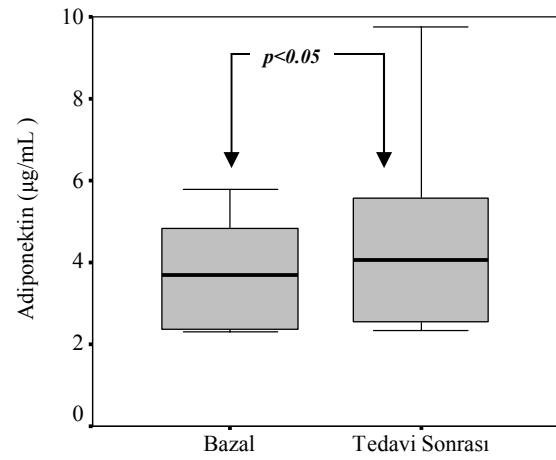
Tablo 2. Atorvastatin tedavisinin lipit ve adiponektin düzeylerine etkisi.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
VKİ (kg/m ²)	28.3±2.6	27.8±5.1	0.162
Glukoz (mg/dL)	100.3±11.9	94.0±4.0	0.012
İnsulin(µU/ml)	8.92±2.05	8.25±2.53	0.021
HOMA-IR	2.41±0.42	2.05±0.25	0.023
Adiponektin(µg/mL)	3.72±1.27	4.73±1.97	0.024
TK (mg/dL)	280.0±38.0	203.0±24.0	0.032
HDL (mg/dL)	49.0±11.0	51.0±9.0	0.042
LDL (mg/dL)	194.0±24.0	144.0±11.0	0.011
TG (mg/dL)	315.0±99.0	201.0±79.0	0.002

**Şekil 1.** Sağlıklı ve hiperlipidemi grubu serum adiponektin düzeyleri.**Şekil 2.** Hiperlipidemi grubunda kadınlarda ve erkeklerde serum adiponektin düzeyleri.

Atorvastatin tedavisi ile hiperlipidemik hastalarda; serum TK, LDL, TG, HOMA-IR açlık insulini ve glukoz düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, HDL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi (her biri için; $p < 0.05$). Ayrıca atorvastatin tedavisi ile hastaların kan basıncı, ağırlık ve VKİ'inde istatistiksel olarak anlam taşımamak üzere olumlu yönde değişimler olduğu gözlemlendi (her biri için; $p > 0.05$). Atorvastatin tedavisinden sonra serum adiponektin düzeyinin 3.7 ± 1.3 µg/mL'den 4.7 ± 1.9 µg/mL'ye istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği (Şekil-3) görüldü ($p < 0.05$). Atorvastatin tedavisi

öncesinde ve sonrasında biyokimyasal veriler Tablo-2'de görülmektedir.

**Şekil 3.** Hiperlipidemi grubu atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyleri.

TARTIŞMA

Adiponektin yağ dokudan sentezlenen bir adipositokindir (9-13). İnsanda serum adiponektin düzeyi 5-30 µg/ml aralığındadır (12,13). Klinik ve deneysel çalışmalarda plazma adiponektin seviyesinin; yaş, VKİ, TK, TG, açlık glukozu, açlık insulini ile negatif korele; HDL kolesterol ile pozitif korele olduğu; ileri yaşta, erkek cinsiyette, obezlerde, tip 2 DM'de ve KVH'larda serum adiponektin seviyesinin düşük olduğu ortaya konulmuştur (9-13).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik (18) ve anti-inflamatuar (19) etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu özelliklerinden dolayı adiponektin erken dönem AS'da protektif rol üstlenmektedir (12). Adiponektin gen defekti olan farelerde kateter ile vasküler hasar sonrasında neointimal formasyonun iki kat fazla olduğu ortaya konulmuştur (19). Adiponektinin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir (10,20-22).

Okamoto ve ark. (23) yapmış oldukları deneysel çalışmada kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlar, bunun

sonucunda serum adiponektin düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Biz hiperlipidemik bireylerde serum adiponektin düzeyinin kontrolden daha düşük olduğunu tespit ettik. Hiperlipidemide serum adiponektin düzeyindeki azalma muhtemelen var olan aterosklerotik lezyona bağlı olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda insulin direncinin KVH risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. İnsulin direnci; dislipidemi, obezite, diyabet ve HT ile ilişkilidir (24). 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 (25). İnsanlarda da adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (26). İnsulin direnci; hiperinsulinemi ile birlikte bulunmaktadır. Hiperinsulinemi ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta; artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir (27).

Daha önceki yayınlarda; erkeklerin kadınlara oranla yaklaşık olarak iki ile üç kat daha düşük serum adiponektin düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir (9,16,28). Çalışma grubumuzda da erkeklerde adiponektin düzeyi daha düşüktü.

Miyazaki ve ark. (14) sigara içen koroner arter hastalarında içmeyenlere göre serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğunu bildirmiş olmasına rağmen, çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hiperlipidemik olguların serum adiponektin düzeyleri arasında fark yoktu. Sigara içmenin adiponektin düzeyine etkilerini araştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Lindsay ve ark. (29) tip 2 DM riski taşıyan Pima yerlilerinde yaptıkları çalışmada kontrole göre düşük serum adiponektin düzeylerine sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Lihn ve ark (30) tip 2 DM hastalarının birinci derece yakınlarında kontrole göre serum adiponektin düzeylerinin farklı olmadığını ama adiponektin mRNA düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Biz bu çalışmada DM aile öyküsü taşıyan ve taşımayanlar arasında anlamlı bir fark olmadığını gözledik.

Atorvastatinin primer ve sekonder korunma amacı ile kullanılmasının KVH'lara bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı ortaya konulmuştur. Atorvastatin 10-80 mg dozunda

LDL kolesterolü %41-61, hipertrigliseridemide TG düzeyini %43'e varan oranlarda azalttığı gösterilmiştir (2). Fogari ve ark (31) 12 haftalık 20 mg/gün atorvastatin tedavisinin TK'u %29.1, LDL'yi %38.1 azalttığını, HDL'yi %7.6 artırdığını ama TG düzeyini etkilemediğini bildirmişlerdir. Atorvastatin bizim çalışma sonuçlarına bakıldığında da literatürlere uygun olarak TK, LDL, TG düzeylerini anlamlı azaltmış HDL düzeylerini ise anlamlı artırmıştır.

Sönmez ve ark. (32) fluvastatin ile yaptıkları çalışmada lipid profilinde olumlu değişikliklere insülin direncinde gerilemenin eşlik ettiğini ortaya koymuşlardır. Paolisso ve ark (33) 10 mg/gün simvastatin ve 5 mg/gün atorvastatin ile yaptıkları 8 hafta süren klinik çalışmada her iki tedavi ajanının da TK, LDL, TG düzeylerini azalttığını, HDL düzeylerini artırdığını, ilaveten atorvastatin grubunda daha belirgin olmak üzere HOMA-IR indekslerini de azalttıklarını bildirmişlerdir. Buna karşın Melenovsky ve ark (34) yaptıkları 10 hafta süren çalışmada fenofibratin insülin direncini olumlu yönde etkilediğini ama atorvastatinin (10 mg/gün) etkilemediğini ortaya koymuşlardır. Sonuçlarımız, Paolisso ve ark. (33) sonucuna uygun şekilde atorvastatin tedavisinin HOMA-IR indeksinde hafif ama anlamlı gerileme yaptığını göstermektedir.

Shetty ve ark. (35) diyabetik ya da yüksek DM riskine sahip bireylerde yaptıkları çalışmada hiperlipidemik olsun olmasın uyguladıkları atorvastatin tedavisinin serum adiponektin düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Statinler lipid düşürücü etkilerine ilaveten; LDL'nin morfolojisini ve oksidasyona yakınlığını azaltmakta, interlökin-6 (IL-6) ve IL-8 gibi proinflamatuar stokinlerin yanısıra endotelde ICAM-1 ve p-selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini azaltmaktadır (2,7,8,36). Atorvastatinin tüm bu olumlu etkilerine ilaveten Shetty'nin (35) aksine serum adiponektin düzeylerini de artırdığını gözledik. Atorvastatin tedavisinin aterosklerotik lezyonu ve/veya insülin direncini geriletmesi serum adiponektin düzeyini artırmaya bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; KVH'ların majör değiştirilebilir risk faktörlerinden birisi olan hiperlipidemi varlığında anti-aterosklerotik olarak bilinen adiponektinin serum düzeyi azalmaktadır. Atorvastatin tedavisi lipid profili üzerinde olumlu etkisi yanında HOMA-IR indeksini azaltmakta ve serum adiponektin düzeyini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-1796.
2. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173: 1-12.
3. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-1539.
4. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Intern Med*. 2001; 250: 105-120.
5. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
6. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American study. *Circulation* 1989; 37: 47-53.
7. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 332-338.
8. Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139: 577-583.
9. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773.
10. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86: 3815-3819.
11. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764-2769.
12. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300.

13. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
14. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003; 89: 663.
15. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-75.
16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
17. Karşıdağ K. Klinik pratikte periferik insülin resistansı ölçüm yöntemleri. *Folia* 2002; 2: 12-15.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
19. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defence collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000; 96: 1723-1732.
20. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M & Matsui J. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry.* 2002; 277: 25863-25866.
21. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
22. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
23. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
24. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116-125.
25. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001; 7: 941-946.
26. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884-1888.
27. 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.
28. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:349-353.
29. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population *Lancet.* 2002; 360: 57-58.
30. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 443-448.
31. Fogari R, Derosa G, Lazzari P, et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am J Hypertens* 2004; 17: 823-827.
32. Sonmez A, Baykal Y, Kilic M, et al. Fluvastatin improves insulin resistance in nondiabetic dyslipidemic patients. *Endocrine.* 2003 Nov; 22: 151-154.
33. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000; 150: 121-127.
34. Melenovsky V, Malik J, Wichterle D, et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *Am Heart J* 2002; 144:E6.
35. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450-2457.
36. Fuhrman B, Koren L, Volkona N, Keidar S. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by Differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164: 179-185.

Kabul Tarihi: 09.03.2007