

Koroner arter hastalarında CRP, adiponektin ve Gensini skoru arasındaki ilişki

A relationship between CRP, adiponectin and Gensini score in the patients with coronary artery disease

Dursun Dursunoğlu, Hidayet Göksoy, Mehmet Öztürk, Simin Rota*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve *Biyokimya Anabilim Dalları, Denizli, Türkiye

ÖZET

Amaç: Anjiyografik tanı koroner arter hastalığı (KAH) olan hasta gruplarında, serum adiponektin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntemler: KAH (\geq %50 darlık) saptanan 100 hasta (80 erkek, 20 kadın) ve koronerleri normal bulunan 45 kontrol (25 erkek, 20 kadın) bu enine – kesitli gözlemsel çalışmaya alındı. Anjiyogramda koroner lezyon şiddetini belirlemede Gensini skoru kullanıldı. Gensini skorunun serum CRP ve adiponektin düzeyleri ile ilişkisi, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı (60.5±10.2 yıl), kontrol grubundan (55.6±10.4 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.01$). Hastalarda serum adiponektin düzeyleri (2.1±1.2 µg/dl), kontrollerden (3.3±1.8 µg/dl) anlamlı olarak daha düşükken ($p=0.01$); CRP (2.8±1.5 mg/dl) düzeyleri, kontrollerden (0.9±0.4 mg/dl) daha yüksekti ($p=0.001$). Serum adiponektin ve CRP düzeyleri, koroner lezyonlu damar grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0.05$). Gensini skoru, lojistik regresyon analizi ile, serum CRP (olasılık oranı: 0.98, %95 güven aralığı 1.05-1.35, $p=0.01$) ve adiponektin (olasılık oranı: 1.15, %95 güven aralığı 1.10-1.25, $p=0.01$) düzeyleri ile ilişkili bulundu.

Sonuç: KAH olanlarda, kontroller ile kıyaslandığında, serum CRP düzeyleri artmakta iken; adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır. Serum CRP ve adiponektin düzeyleri, anjiyogramda koroner lezyon şiddeti ile ilişkilidir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 195-200*)

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, C-reaktif protein, adiponektin, anjiyografi, Gensini skoru, lojistik regresyon analizi

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate serum adiponectin and C-reactive protein (CRP) levels in the different groups of patients with angiographically defined coronary artery disease (CAD).

Methods: Overall 100 patients (80 males, 20 females) with CAD (\geq 50% stenosis) and 45 controls (25 males, 20 females) with normal coronary arteries were included in this cross-sectional observational study. Gensini score was used for evaluation of the severity of coronary lesions on the angiogram. A relationship between Gensini score and serum CRP and adiponectin levels was evaluated by a logistic regression analysis.

Results: Mean age of the patients (60.5±10.2 years) was significantly higher than of the controls (55.6±10.4 years, $p=0.01$). While serum adiponectin levels in CAD patients (2.1±1.2 µg/dl) were significantly lower than in the controls (3.3±1.8 µg/dl, $p=0.01$); serum CRP levels of the patients (2.8±1.5 mg/dl) were significantly higher than of the controls (0.9±0.4 mg/dl). Serum adiponectin and CRP levels were not significantly different between the CAD subgroups ($p>0.05$). Gensini score was related with serum CRP (odds ratio: 0.98, 95% CI: 1.05-1.35, $p=0.01$) and adiponectin levels (odds ratio: 1.15, 95% CI: 1.10-1.25, $p=0.01$) by a logistic regression analysis.

Conclusion: While serum CRP levels are increased in CAD patients comparing with the controls; serum adiponectin levels are decreased significantly. Serum CRP and adiponectin levels are related to coronary lesions severity on the angiogram. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 195-200*)

Key words: Coronary artery disease, C-reactive protein, adiponectin, angiography, Gensini score, logistic regression analysis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dursun Dursunoğlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Tel: +90 258 444 07 28 Faks: +90 258 213 49 22 E-posta: dursundursunoglu@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 25.01.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 21.03.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2011.052

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), etiolojisinde aterosklerozun rol oynadığı ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM) ve sigara içiminin yanı sıra; yüksek serum total kolesterol ve düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ile düşük yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (2). Bir akut faz reaktanı ve enflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP)'nin, özellikle yüksek duyarlıklı (hs) CRP'nin artmış kardiyovasküler (KV) risk ile ilişkili olduğu (3) ve kararsız angina pectoris, koroner baypas, tekrarlayan koroner olaylar ve anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar sonrası, artmış serum hsCRP düzeylerinin, kötü prognozun bir göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4-6).

Yağ dokusundan salgılanan adiponektinin ise, endotelial hücreler ve makrofajlarda, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu (7-9) ve serum adiponektin düzeylerinin KAH, hipertansiyon, DM ve metabolik sendrom (MS) varlığında azaldığı (10-13), kalp yetersizliği (KY) hastalarında ise paradoksal olarak arttığı (14) gösterilmiştir. Ayrıca azalmış serum adiponektin düzeyleri, anjiyografik olarak KAH progresyonu ile ilişkili bulunmuş (15) ve akut miyokart enfarktüsü (MI) ve kardiyak mortalite için bir öngördürücü olarak saptanmıştır (16). Yüksek plazma adiponektin düzeylerinin ise, erkeklerde düşük MI riskiyle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (17). Ancak serum adiponektin düzeyleri ile kantitatif olarak KAH yaygınlığı arasındaki ilişkileri inceleyen klinik araştırmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada, anjiyografik tanıli KAH olan farklı hasta gruplarında, serum adiponektin ve CRP düzeyleri ile lipit parametrelerinin değerlendirilmesi ve koroner ateroskleroz ciddiyeti ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hasta popülasyonu

Çalışmamız enine-kesitli gözlemsel olup, hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arterleri tamamen normal saptanan 45 kontrol (Grup 1, 25 erkek, 20 kadın) ile koroner arterlerinde ciddi lezyon (\geq 50 darlık) saptanan 100 hastadan (Grup 2, 80 erkek, 20 kadın) oluşmaktadır. Çalışma grubundaki tüm hastaların koroner anjiyografi öncesinde detaylı anamnezleri alınıp, tam bir fizik muayenesi yapılarak KAH risk faktörleri tespit edildi ve 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyografileri çekildi. Hastaların selektif koroner anjiyografileri ise, sağ femoral yaklaşımla standart Judkins tekniği ile yapıldı.

Akut koroner sendrom hastaları çalışma dışı tutuldu, ancak daha önce miyokart enfarktüsü geçiren ve/veya perkütan koroner girişim yapılan hastalar ile koroner baypas olanlar çalışmaya dahil edildi. Stabil koroner arter hastaları standart medikal tedavilerini almaktaydı. Ayrıca, herhangi bir enfeksiyon hastalığı veya metabolik parametrelerini etkileyebilecek durumları olanlar

(hikayesinde ve yapılan tetkik sonuçlarında tiroit bozuklukları, anemi, malignite, renal ve karaciğer fonksiyon bozuklukları tespit edilen hastalar) çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış olup, çalışmamız, hastanemiz yerel etik kurulu tarafından da onanmıştır.

Biyokimyasal analiz

Çalışmaya alınan tüm olguların, lipit parametreleri ve diğer rutin biyokimyasal tetkikleri, 12 saatlik açlık venöz kanında yapıldı. Serum CRP düzeyleri, immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Ayrıca serum total adiponektin düzeyi için hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınarak, 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örneklerine göre ayrıldı. Serum örnekleri-20°C de laboratuvar koşullarında bekletilip, Elisa yöntemi (Adiponektin ELISA BioVendor, BioVendor lab. Medicine, Inc, Czech Rep) ile serum total adiponektin düzeyleri ölçüldü.

Koroner anjiyografi ve Gensini skorlaması

Tüm gruba, sağ femoral yaklaşımla standart Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Daha sonra hastalar, koroner lezyonlu damar sayısına göre kendi içinde üç gruba ayrıldı: tek damar lezyonlu (Grup 2a, n=22: 15 erkek, 7 kadın), 2 damar lezyonlu (Grup 2b, n=18: 15 erkek, 3 kadın) ve çok (\geq 3) damar lezyonlu (Grup 2c, n=60: 48 erkek, 12 kadın) gruplar.

Koroner lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye Gensini skoru kullanıldı (18). 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 marjinal (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.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS for Windowsö Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler "ortalama \pm standart sapma", sürekli olmayan değişkenler "oran" olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Buna göre, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılması Student's t-testi ile normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. KAH olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student's t-testi ve KAH alt gruplarının karşılaştırılmasında ise (tek damar, iki damar ve \geq 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. Anjiyografik olarak koroner lezyon şiddetini gösteren Gensini skoru'nun, yaş, beden kitle indeksi (BKİ), serum lipitleri, CRP ve adiponektin düzeyleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde çoklu lojistik regresyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol (Grup 1, n=45: 25 erkek, 20 kadın) ve hasta (Grup 2, n=100: 80 erkek, 20 kadın) gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması (60.5±10.2 yıl) kontrol grubunun yaş ortalamasından (55.6±10.4 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.01). Beden kitle indeksi (BKİ) ise, hasta (27.4±4.1 kg/m²) ve kontrol (27.1±3.8 kg/m²) grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05). Benzer şekilde, hipertansiyon, DM ve obezite sıklığı her iki grupta benzerdi. Hasta grubunda erkek cinsiyet ve sigara kullanımı daha fazlaydı. Hastalarda, koroner lezyonun ciddiyetini gösteren Gensini skoru ise, 3.9±1.6 olarak hesaplandı.

İki grubun rutin biyokimyasal tetkiklerinden glikoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için p>0.05) (Tablo 2). Serum CRP düzeyleri, hasta grubunda (2.8±1.5 mg/dL) kontrol grubuna (0.9±0.4 mg/dL) göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001) (Tablo 2). Serum adiponektin düzeyleri ise hasta grubunda (2.1±1.2 µg/dl) kontrol grubuna (3.3±1.8 µg/dl) göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.01) (Tablo 2).

Koroner lezyonlu damar sayısına göre hasta gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması ise Tablo 3'de gösterilmektedir. Hastaların lezyonlu damar sayısına göre bu üç alt grup arasında ortalama yaş, BKİ, hipertansiyon ve DM anlamlı olarak bir fark oluşturmadı (p>0.05). Benzer şekilde, bu alt gruplar arasında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve serum CRP ve adiponektin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05).

Kontrol grubunda ve hastalarda koroner lezyonlu damar gruplarında serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 1'de, serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması ise, Şekil 2'de gösterilmiştir. Serum CRP ve adiponektin düzeylerinin, hasta alt gruplarında anlamlı bir fark oluşturmadığı (p>0.05), ancak tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise hem serum CRP ve hem de serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak farklı oldukları görülmektedir (sırasıyla p=0.001 ve p=0.01) (Şekil 1, 2).

Kontrol grubu ile hasta alt gruplarının yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, yalnızca çok damar hasta grubunun ortalama yaşı (59.6±10.1 yıl), kontrol grubundan (55.6±10.4 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.01); kontrol grubu ile tek ve iki damar lezyonlu hasta alt grupları arasında, yaş bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Serum CRP düzeyleri ise, tek damar (3.4±1.8 mg/dl), iki damar (2.2±1.6 mg/dl) ve çok damar (2.4±1.7 mg/dl) hasta gruplarının her birinde, kontrol grubuna (0.9±0.4 mg/dl) göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.0001, p=0.007 ve p=0.0001). Serum adiponektin düzeyleri ise, kontrol grubu (3.3±1.8 µg/dl) ile tek damar lezyonlu hasta grubu (2.6±1.3µg/dl), arasında anlamlı bir fark oluşturmazken (p>0.05); iki damar (1.5±0.8 µg/dl) ve çok damar (1.9±1.1 µg/dl) hasta gruplarında anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla, p=0.01 ve p=0.02).

Hastalarda, koroner lezyon ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile bazı risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=45)	Hasta Grubu (n=100)	p*
Erkek, n (%)	25 (55.6)	80 (80.0)	0.01
Kadın, n (%)	20 (44.4)	20 (20.0)	
Yaş ortalaması, yıl	55.6±10.4 (41-67)	60.5±10.2 (43-72)	0.01
BKİ, kg/m ²	27.1±3.8 (23.8-31.2)	27.4±4.1 (24.6-31.5)	AD
Hipertansiyon	18 (40.0)	43 (43.0)	AD
Diyabetes mellitus, n (%)	15 (33.3)	36 (36.0)	AD
Sigara içenler, n (%)	9 (20)	38 (38.0)	0.01
Obezite, n (%)	16 (35.6)	40 (40.0)	AD
Geçirilmiş MI, n (%)	-	58 (58.0)	-
KABG, n (%)	-	27 (27.0)	-
Perkütan koroner girişim, n (%)	-	30 (30.0)	-
Gensini skoru	-	3.9±1.6	-

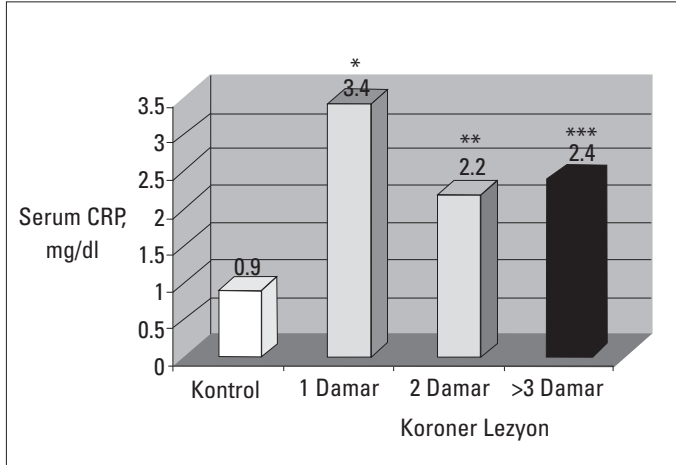
Veriler oran (yüzde), ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri olarak sunulmuştur
*Eşleştirilmemiş Student t, Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri
AD - anlamlı değil, BKİ - beden kitle indeksi, EF - ejeksiyon fraksiyonu, KABG - koroner arter baypas cerrahisi, MI - miyokart enfarktüsü

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal tetkiklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=45)	Hasta Grubu (n=100)	p*
Glikoz,mg/dl	110.1±21.4 (84-141)	111.2±30.8 (78-145)	AD
Total kolesterol,mg/dl	174.5±31.8 (140-248)	177.3±45.1 (135-275)	AD
HDL kolesterol,mg/dl	40.5±10.3 (30-55)	40.6±8.5 (31-53)	AD
LDL kolesterol,mg/dl	98.9±24.8 (71-130)	104.4±36.7 (68-161)	AD
Trigliserid,mg/dl	158.5±75.8 (72-235)	156.4±65.8 (78-285)	AD
C-reaktif protein,mg/dl	0.9±0.4 (0.6-1.8)	2.8±1.5 (1.4-4.1)	0.001
Adiponektin,µg/dl	3.3±1.8 (1.5-5.2)	2.1±1.2 (0.9-3.1)	0.01

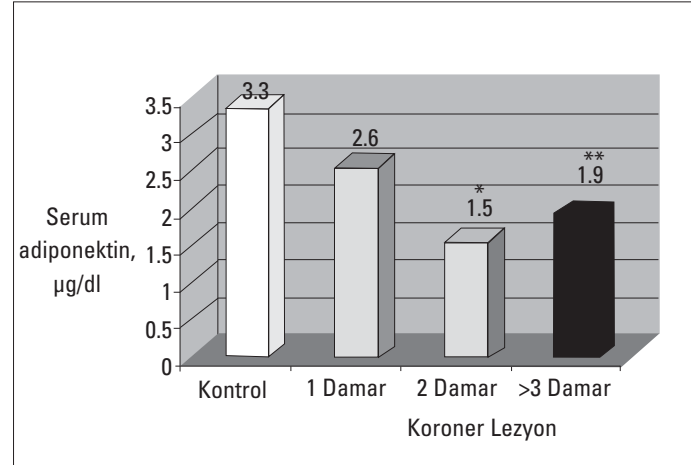
Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri olarak sunulmuştur
Eşleştirilmemiş Student t ve Mann-Whitney U testleri
AD - anlamlı değil, HDL - yüksek-dansiteli lipoprotein, LDL - düşük-dansiteli lipoprotein

sonuçları Tablo 4'de verilmiştir. Gensini skorunun (koroner lezyonun) bağımsız belirleyicileri olarak, düzeltilmiş çoklu regresyon analizi ile, yaş ((olasılık oranı (OR): 1.09, %95 güven aralığı (GA) 1.02-1.17, p=0.01)), BKİ (OR: 0.85, %95 GA 0.65-0.98, p=0.04), serum total kolesterol (OR: 0.78, %95 GA 0.62-0.92, p=0.04), LDL-K (OR: 0.90, %95 GA 0.70-0.97, p=0.03), CRP (OR: 0.98, %95 GA 1.05-



Şekil 1. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

(kontrol grubu ile karşılaştırma *p=0.0001, **p=0.007, ***p=0.0001)



Şekil 2. Serum adiponektin düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

(kontrol grubu ile karşılaştırma *p=0.01, **p=0.02).

Tablo 3. Hastaların koroner lezyonlu damar gruplarında temel özellikleri

Değişkenler	Grup 2a (Tek Damar) (n=22)	Grup 2b (2 Damar) (n=18)	Grup 2c (≥3Damar) (n=60)	Ki-kare	*p
Yaş, yıl	61.4±9.8 (43-71)	59.4±10.9 (48-72)	59.6±10.1 (49-72)	0.231	AD
Erkek, n(%)	15 (68.2)	15 (83.3)	48 (80)		AD
Kadın, n(%)	7 (31.8)	3 (16.7)	12 (20)		
BKİ, kg/m ²	27.8±0.6 (26.6-30.0)	25.1±0.4 (24.9-29.5)	26.5±0.5 (25.1-31.5)	2.845	AD
DM, n(%)	7 (31.8)	6 (33.3)	23 (38.3)		AD
HT, n(%)	10 (45.5)	6 (33.3)	27 (45.0)		AD
TK, mg/dl	183.8±41.4 (137-229)	165.8±36.8 (135-215)	179.8±42.8 (132-275)	3.052	AD
LDL-K, mg/dl	108.9±37.8 (71-140)	93.5±32.3 (68-136)	109.5±38.1 (72-161)	3.493	AD
HDL-K, mg/dl	43.5±10.2 (35-52)	42.6±6.9 (33-50)	39.8±8.5 (31-53)	3.422	AD
TG, mg/dl	162.9±70.5 (78-230)	146.5±72.4 (79-220)	155.2±60.2 (85-285)	1.963	AD
CRP, mg/dl	3.4±1.8 (1.6-4.1)	2.2±1.6 (1.4-3.8)	2.4±1.7 (1.5-3.9)	1.907	AD
Adiponektin, µg/dl	2.6±1.3 (1.1-3.1)	1.5±0.8 (0.9-2.1)	1.9±1.1 (1.0-2.0)	1.014	AD

Veriler oran(yüzde), ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri olarak sunulmuştur

*Kruskal-Wallis ve Ki-Kare testleri

AD - anlamlı değil, BKİ - beden kitle indeksi, CRP - C-reaktif protein, DM - diyabetes mellitus, HDL-K - yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol, HT - hipertansiyon, LDL-K - düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol, TG - trigliserid, TK - total kolesterol

1.35, p=0.01) ve adiponektin (OR: 1.15, %95 GA 1.10-1.25, p=0.01) düzeyleri saptandı.

Tartışma

Çalışmamızda, anjiyografik tanı koroner arter hastalarımızda, kontrol grubuna göre, serum lipitleri anlamlı bir fark göstermezken; serum CRP düzeylerinin yüksek, serum adiponektin düzeylerinin ise düşük olduğu saptandı. Koroner lezyonlu damar grupları arasında ise serum lipitleri, CRP ve adiponektin düzeyleri, anlamlı bir fark oluşturmadılar. Koroner lezyonlu damar sayısı ile serum CRP ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise; kontrol grubu ile hastaların her bir alt grubu arasında

serum CRP düzeyleri anlamlı olarak farklı (hastalarda yüksek) iken; serum adiponektin düzeyleri, sadece kontrol grubu ile tek damar lezyonlu grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadı; ancak, 2 damar ve ≥3 damar lezyonlu gruplarda serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu nedenle, birden çok damar tutulumu olan koroner arter hastalarında serum adiponektin düzeylerinin azalmış olduğu, tek damar hastalarında ise anlamlı olarak değişmediği belirtilebilir. Akut faz reaktanı ve inflamasyon belirteci olan serum CRP düzeyleri ise, tek damar koroner hastalarında bile artmaktadır. Lojistik regresyon analizinde diğer risk faktörlerinin düzeltilmesi ile, Gensini skoru ile değerlendirilen koroner lezyonun bağımsız belirleyicileri olarak serum adiponektin düzeyleri ile

Tablo 4. Koroner lezyon ciddiyetini gösteren gensini skoru ile bazı risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Odds oranı	%95 GA	*p
Yaş, yıl	1.09	1.02-1.17	0.01
Beden kitle indeksi, kg/m ²	0.85	0.65-0.98	0.04
Total kolesterol, mg/dl	0.78	0.62-0.92	0.04
Trigliserid, mg/dl	0.55	0.18-1.45	AD
HDL kolesterol, mg/dl	0.58	0.79-1.50	AD
LDL kolesterol, mg/dl	0.90	0.70-0.97	0.03
CRP, mg/dl	0.98	1.05-1.35	0.01
Adiponektin, µg/dl	1.15	1.10-1.25	0.01

AD - anlamlı değil, CRP - C-reaktif protein, GA -güven aralığı HDL - yüksek-dansiteli lipoprotein, LDL - düşük-dansiteli lipoprotein

CRP düzeyleri; yaş, BKİ, total ve LDL kolesterol ile birlikte anlamlı bir ilişki oluşturdu (p<0.05).

Serum CRP düzeylerinin, MI, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu (19, 20) ve lokal adezyon molekülleri ile endotel plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunun artışı, endotelial nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması ve makrofajlar tarafından LDL alımını etkilemesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden ateroskleroz patogenezinde CRP'nin rol aldığı gösterilmiştir (21-23). Bir çalışmada koroner arter hastalarında, serum CRP düzeyleri yüksek, adiponektin düzeyleri ise düşük olarak saptanmıştır (24). Çalışmamız, serum CRP düzeyleri yüksek ve/veya adiponektin düzeyleri düşük olan hastalarda koroner lezyonun daha yaygın (çok damar hastalığı) olduğuna işaret etmektedir. Liang ve ark.nın (15) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmalarında; angina pectorisli hastalarda 5 yıllık takip sonrasında, anjiyografik olarak KAH progresyonunun, azalmış serum adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, azalmış serum adiponektin düzeylerinin yanı sıra, erkek cinsiyet ve yüksek serum kolesterol düzeyleri de KAH progresyonu için bağımsız birer öngördürücü olarak saptanmıştır. Stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz MI nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 325 erkek hastada yapılan bir başka çalışmada ise, düşük serum adiponektin düzeyleri, akut MI ve kardiyak mortalite için bir öngördürücü olarak saptanmıştır (16). Ayrıca, sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, KV hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği de ileri sürülmüştür (25).

Adiponektinin aktif bir formu olan yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) formu, glikoz ile lipit metabolizmasında total adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır (7). Inoue ve ark.ları (26) 149 kişide yaptıkları bir çalışmalarında, azalmış YMA adiponektin seviyelerinin vazospastik angina pectoris, stabil angina pectoris ve MI ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada çok damar KAH olanlarda, tek damar hastalarına göre YMA adiponektin seviyelerinin daha da düşük olduğu ve azalmış YMA adiponektin düzeylerinin DM, insülin direnci, yüksek duyarlılık CRP ile birlikte KV olaylar için bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (26). 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. Angina pectoris ya da akut MI nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda azalmış serum adiponektin düzeylerinin, 3 yıllık izlem sonrasında artmış kardiyak ve serebrovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bir diğer çalışmada ise, ortalama 2,6 yıl izlenen 306 kişide, azalmış serum adiponektin düzeyleri, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, koroner arter kalsifikasyonu progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (28). Adiponektin ile ilgili prospektif bir çalışmada ise, yüksek adiponektin düzeyi olan erkeklerde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak MI riski daha düşük saptanmıştır (17). Okamoto ve ark.nın (29) yapmış oldukları deneysel bir çalışmada ise, kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığı ortaya konulmuş olup bunun sonucunda da serum adiponektin düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Kubota ve ark. nın (30) yaptıkları bir çalışmada ise; adiponektin yokluğunun memelilerde ağır neointimal kalınlaşmaya, mekanik hasarlaşmaya ve düz kas hücrelerinde artmış proliferasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Adiponektinin aterosklerotik damar duvarında biriktiği ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettiği de gösterilmiştir (31). Ayrıca adiponektinin inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe ettiği ve endotel hücreleri ile makrofajlarda anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkilerinin olduğu (32) ve adiponektin, endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini arttırdığı da gösterilmiştir (33). Otsuka ve ark.ları (34) KAH olan 207 erkek hastada yaptıkları bir çalışmada, serum adiponektin düzeyi ile anjiyografik lezyon kompleksitesi 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 (34).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Mevcut çalışmamız, anlamlı sonuçları kadar, CRP ve adiponektin düzeylerinin, anjiyografik tanı koroner arter hastalarında ve koroner lezyonlu damar alt gruplarında değerlendirilmiş olması ve ayrıca koroner lezyon şiddetinin belirlenmesinde objektif bir skorlamanın kullanılması açısından da önem taşımaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın randomize ve prospektif olmaması, hasta sayılarımızın azlığı ve yüksek duyarlılık CRP düzeylerinin analiz edilmemiş olması, bu çalışmamızın önemli kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, KAH olanlarda, olmayanlara göre, serum CRP düzeyleri anlamlı olarak artmakta, adiponektin düzeyleri ise azalmaktadır. Ancak koroner lezyonlu damar grupları arasında,

serum CRP ve adiponektin düzeyleri anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Diğer yandan, serum CRP düzeyleri, kontrol grubu ile her bir hasta alt grubu arasında anlamlı olarak farklı (hastalarda yüksek) iken; serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubu ile sadece tek damar lezyonlu grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamakta; ≥ 2 damar lezyonlu gruplarda ise serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olmaktadır. Lojistik regresyon analizinde gösterildiği üzere, serum CRP ve adiponektin düzeyleri, koroner lezyon şiddetini yansıtan Gensini skoru ile ilişkilidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, 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: 1481-92.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, 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.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. 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: 1412-5.
- Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavella R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999; 84: 459-61.
- Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-8.
- 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.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-9.
- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, 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: 3842-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frydystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-62.
- 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.
- Cavuşoğlu 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.
- 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.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- 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: 2595-6.
- 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: 2481-5.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-7.
- 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: 1439-41.
- 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: 671-4.
- Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459-67.
- 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.
- 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: 675-80.
- Maahs DM, Ogden LG, Kinney LG, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747-53.
- 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.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-6.
- Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 24-30.
- Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 1-12.
- 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.
- 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.