

# Adiponektin Düzeyi ile İskemik İnme Riski ve Hastanın Prognozu Arasındaki İlişki: Güncellenmiş Bir Meta-Analiz

## Correlation Between Adiponectin Level and Ischemic Stroke Risk and Patient Prognosis: An Updated Meta-Analysis

Bo XIANG<sup>1</sup>, Yuan-yuan HUO<sup>2</sup>, Ping ZHONG<sup>1</sup>, Chao WANG<sup>3</sup>, Xian-xian WU<sup>1</sup>, Jie ZHAO<sup>4</sup>, Haicheng YUAN<sup>1</sup>, Yuqiang SONG<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Üniversitesi, Nöroloji Bölümü, Qingdao Merkezi Hastanesi, Qingdao Kanser Hastanesi, Qingdao, Shandong, Çin

<sup>2</sup>Qingdao Üniversitesi, Klinik Beslenme Bölümü, Qingdao Merkezi Hastanesi, Qingdao Kanser Hastanesi, Qingdao, Shandong, Çin

<sup>3</sup>Qingdao Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Qingdao Merkezi Hastanesi, Qingdao Kanser Hastanesi, Qingdao, Shandong, Çin

<sup>4</sup>Qingdao Üniversitesi, Akupunktur ve Moxibustion Bölümü, Qingdao Merkezi Hastanesi, Qingdao Kanser Hastanesi, Qingdao, Shandong, Çin

<sup>5</sup>Qingdao Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Qingdao, Shandong, Çin

### ÖZ

**Amaç:** Adiponektin, adipositler tarafından salgılanan bir faktördür ve birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Önceki çalışmalar, adiponektin düzeylerinin iskemik inmenin oluşumu ve prognozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak farklı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle, bu çalışmada adiponektin düzeyleri ile iskemik inmenin oluşumu ve prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmak için bu alandaki verilerin güncellenmesi amaçlanmıştır.

**Bulgular:** Yedi yüz altmış iki kayıt tarandıktan sonra, iskemik inme insidansı ile ilgili 10 çalışma ve iskemik inmeli hastaların prognozu üzerine dört çalışma olmak üzere 14 çalışma çalışmaya dâhil edildi. Meta-analiz sonuçları, adiponektin düzeyi ile iskemik inmenin oluşumu ve prognozu arasındaki korelasyonun anlamlı olmadığını göstermiştir. Yüksek adiponektin düzeyi olan popülasyonda iskemik inme riski anlamlı olarak değişmedi (havuzlanmış RR=1,00, %95 GA=0,86–1,16,

P=1,00). Benzer şekilde, adiponektin düzeyleri yüksek olanlar arasında adiponektin düzeyleri düşük olan iskemik inmeli hastalara kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir fark yoktu (havuzlanmış RR 0,61, %95 GA 0,47–0,80). Bununla birlikte, meta-analiz sırasında anlamlı heterojenite bulunmuştur, P<0,0001; I<sup>2</sup>=%72 ve P<0,0001; I<sup>2</sup>=%88, sırasıyla. Alt grup analizi, çalışma tasarımı, takip süresi ve yayın süresi gibi faktörlerin bu heterojenliği kısmen açıklayabileceğini göstermiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, adiponektin düzeyinin iskemik inmenin oluşumu ve prognozu ile anlamlı bir korelasyonu olmaması, adiponektin düzeyinin iskemik inme risk değerlendirmesi ve hasta prognozu tahmini için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılamayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Adiponektin, iskemik inme, prognoz

### ABSTRACT

**Introduction:** Adiponectin is a factor secreted by adipocytes and has been shown to play an important role in many physiological and pathological processes. Previous studies have shown that adiponectin levels are closely related to the occurrence and prognosis of ischemic stroke, but the results of different studies are conflicting. Therefore, this study aimed to update the data in this area to explore the relationship between adiponectin levels and the occurrence and prognosis of ischemic stroke.

**Results:** After searching 762 records, 14 studies were finally included, including 10 studies on the incidence of ischemic stroke and 4 studies on the prognosis of patients with ischemic stroke. The results of Meta-analysis showed that the correlation between the level of adiponectin and the occurrence and prognosis of ischemic stroke was not significant. The risk of ischemic stroke was not significantly changed in the

population with high adiponectin levels (pooled RR=1.00, 95% CI=0.86–1.16, P=1.00). Similarly, there was no significant difference in all-cause mortality among those with high adiponectin levels compared with ischemic stroke patients with low adiponectin levels (pooled RR 0.61, 95% CI 0.47–0.80). However, significant heterogeneity was found during the meta-analysis, P<0.0001; I<sup>2</sup>=72% and P<0.0001; I<sup>2</sup>=88%, respectively. Subgroup analysis showed that factors such as study design, follow-up time and publication time could partly explain this heterogeneity.

**Conclusions:** In conclusion, adiponectin level is not significantly correlated with the occurrence and prognosis of ischemic stroke, suggesting that adiponectin level may not be used as a potential biomarker for ischemic stroke risk assessment and patient prognosis prediction.

**Keywords:** Adiponectin, ischemic stroke, prognosis

**Cite this article as:** Xiang B, Huo Y, Zhong P, Wang C, Wu X, Zhao J, Yuan H, Song Y. Adiponektin Düzeyi ile İskemik İnme Riski ve Hastanın Prognozu Arasındaki İlişki: Güncellenmiş Bir Meta-Analiz. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:281–288.

### GİRİŞ

İskemik inme, yaygın bir nörolojik bozukluk olup ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenlerindedir. Global olarak, her yıl 1,37 milyondan fazla kişi

inmeden ölmekte ve bu da tüm ölüm nedenlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (1). 2019 yılında global olarak Doğu Asya, iskemik

## Öne Çıkan Noktalar

- Adiponektin ve iskemik inme arasındaki ilişkiye daha sistematik bir bakış açısı sağlar
- Adiponektinin inme oluşumu ve prognozundaki rolü
- Bu, inme önleme ve tedavi stratejilerini iyileştirmeye yardımcı olabilir

inmenin en yüksek global yaş standardize insidans oranına sahipti ve 1990'dan 2019'a en büyük artışı yaşadı, en belirgin artış ise Mısır ve Çin'de görüldü, bu da sosyoekonomik ağır hastalık yükü getirdi (2). İnmenin etiyojisi karmaşıktır ve kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve diğer faktörleri içerir (3,4). Son yıllarda, giderek daha fazla çalışma, metabolik bozuklukların ve enflamatuvar yanıtların inme üzerindeki etkisine odaklanmıştır (5). Adipoz doku tarafından salgılanan bir faktör olan adiponektin, vücut ağırlığını, insülin duyarlılığını ve enflamatuvar yanıtı düzenlemede önemli bir rol oynar (6,7). Adiponektin, endotelium proliferasyonunu ve hasar onarımını teşvik ederken, aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve enflamatuvar yanıtları teşvik eder ve bu da kardiyovasküler sistemin işlevini etkiler (8).

Son birkaç on yılda, birçok çalışma, adiponektinin kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve diyabet dâhil bir dizi hastalığın patogenezi üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (9). Adiponektin ve iskemik inme riski arasında bir ilişki olduğunu öne süren birkaç çalışma olmasına rağmen, bu ilişki için tutarlı ve güvenilir kanıtlar hâlâ eksiktir (10,11). Örneğin, rastgele seçilmiş 2155 kişilik bir Avrupa popülasyonu kohortundan elde edilen verilerin bir Meta-analizi ve önceki çalışmalardan elde edilen verilerin birleştirilmesi, adiponektin seviyelerinin iskemik inme riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını, ancak ilişkili risk faktörlerinin kontrolünün adiponektin ve inme riski arasında bir ilişki kurmayı sağlayabileceğini buldu (12). Başka bir çalışma, Jackson Heart kohortundan 4571 katılımcıyı dâhil etti ve onları ortalama 6,2 yıl boyunca takip etti, sonucunda yüksek adiponektin seviyelerinin kadınlarda ancak erkeklerde değil iskemik inme riskini önemli ölçüde artırdığı sonucuna vardı (13). Toplamda 23.717 hastayı içeren 17 prospektif çalışmanın bir Meta-analizi, artmış plazma adiponektin seviyelerinin iskemik inme riskini artırdığını ve anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu gösterdi; Ancak, kardiyovasküler hastalık ile bir ilişki bulunması konusunda net bir kanıt yoktur (14). Gorgui ve ark.(15) 12 çalışmayı dâhil etti ve üç bağımsız Meta-analiz gerçekleştirdi ve yüksek dolaşımdaki adiponektin seviyeleri ile karotis plaklarının varlığı arasındaki ilişkinin belirsiz olduğunu buldu. Yüksek adiponektin seviyeleri, iskemik inme riskinde anlamlı bir yüzde sekizlik artışla ilişkiliydi, gözlenen ilişki kadınlara kıyasla erkeklerde daha büyüktü. Ancak, Kanhai ve ark.(16) tarafından yapılan 16 prospektif çalışmanın bir meta-analizi, plazma adiponektin seviyeleri ile koroner kalp hastalığı ve iskemik inme insidansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.

Bu nedenle, bu çalışmanın ana amacı, adiponektin seviyeleri ile iskemik inme riski ve hastanın sonuçları arasındaki ilişkiyi yeniden değerlendirmek ve farklı sonuçların olası nedenlerini araştırmaktır. Bunu başarmak için, mevcut literatürü sistematik olarak sentezlemek ve verilerin daha kapsamlı ve titiz bir analizini yapmak için bir meta-analiz gerçekleştireceğiz.

## YÖNTEM

Bu sistematik inceleme ve meta-analiz, Cochrane İşbirliği'nin önerdiği Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) doğrultusunda gerçekleştirildi (17).

## Arama Stratejisi ve Literatür Tarama

Literatür aramasını gerçekleştirenken, adiponektin ve iskemik inme ile ilgili olabildiğince çok araştırma makalesi toplayabilmemizi sağlamak için geniş bir arama stratejisi kullandık. Özellikle, PubMed, Embase ve Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) olmak üzere üç elektronik veri tabanında kapsamlı bir arama gerçekleştirdik, başlangıçtan 10 Nisan 2023 tarihine kadar. Arama stratejimizde dil sınırlaması yoktur. İlgili kayıtları almak için MeSH/Emtree ve serbest kelimelerin kombinasyonunu kullandık. Anahtar kelimeler, başlık ve özetin alınma modu olarak ayarlanan adiponektin ve iskemik inme anahtar kelimelerini içerdi. Ek olarak, ilgili çalışmaların, incelemelerin ve meta-analizlerin referans listelerindeki diğer yayımları manuel olarak taradık, böylece herhangi bir olası çalışmayı kaçırmamış olacağız. Her veri tabanından alınan belgeleri, Endnote X9,3,3 (Clarivate Analytics, Londra, İngiltere) yazılımına yinelenen belgeleri kaldırmak için aktardık ve ardından yinelenen belgeleri manuel olarak kaldırdık. Sonuç olarak, iki araştırmacı bağımsız olarak elektronik kayıtları taradı ve önceden belirlenen dâhil etme ve hariç tutma kriterlerine göre yayımları olarak uygun literatür listesini belirledi. Tarama süreci sırasında iki araştırmacı arasında anlaşmazlıklar varsa, bu anlaşmazlıklar birbirleriyle tartışılarak ve makalelerin tam metnini okuyarak çözümlü ve son olarak gereksinimleri karşılayan belgelerin listesi belirlenir. Anlaşmaya varılamaması durumunda, başka bir kıdemli araştırmacı kararı alır.

## Dâhil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Bu çalışmada, dâhil etme kriterleri öncelikle PICOS ilkelerini izledi, böylece araştırma nesnelere, müdahaleler, kontrol önlemleri, sonuç göstergeleri ve araştırma tasarımının beş unsuru mantıklı bir şekilde kontrol edilip karşılaştırıldı. Özellikle, aşağıdaki kriterleri karşılayan çalışmaları dâhil ettik: 1) Araştırma nesnelere: sağlıklı kişiler veya iskemik inme hastaları; 2) Müdahale ve kontrol önlemleri: farklı adiponektin seviyelerine sahip hastaları karşılaştırma; 4) Sonuç göstergeleri: iskemik inme riski ve iskemik inme hastasının tüm nedenlere bağlı ölüm riski. 5) Araştırma tasarımı: kohort çalışması, patolojik kontrol çalışması. Aynı zamanda, aşağıdaki kriterlere uyan çalışmaları hariç tuttuk: 1) Tekrarlanan çalışmalar: benzer verilere sahip tekrarlanan çalışmalar; 2) İlgili olmayan araştırma türleri: hayvan çalışmaları, olgu raporları, literatür incelemeleri veya konferans özetleri vb.; 3) Eksik verilere sahip veya sonuçları bildirilmeyen çalışmalar, iskemik inme alt tipini analiz etmeyen toplam inme olaylarını analiz eden çalışmalar da dâhil. Yukarıdaki dâhil etme ve hariç tutma kriterleri, araştırmanın kalitesini ve güvenilirliğini sağlamak, aynı zamanda potansiyel önyargı ve hataları en aza indirmek için belirlenmiştir.

## Veri Çıkarma ve Önyargı Riski Değerlendirmesi

Bu meta-analizde, çalışma verilerini çıkarmak ve önyargı riskini değerlendirmek için benzer bir yaklaşım kullanacağız. Öncelikle, iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak dâhil edilen çalışmalardan özellikler ve veriler çıkarılacaktır. Bu veriler, çalışma hakkındaki temel bilgileri (örneğin, yazarlar, yayın tarihi, örnek büyüklüğü), çalışma konularının temel özelliklerini (örneğin, yaş, cinsiyet, BMI vb.), adiponektin seviyelerini ölçmek için kullanılan yöntemler, iskemik inme tanımları, araştırma sonuçları vb. içerecektir. NewCastle-Ottawa Ölçeği (NOS) ile randomize olmayan çalışmaların önyargı riskini değerlendireceğiz. NOS, araştırma popülasyonu seçimi, karşılaştırılabilirlik, maruz kalma değerlendirme veya sonuç değerlendirme dâhil olmak üzere toplam 8 maddeden oluşan üç blok aracılığıyla araştırma kalitesini değerlendirir. Karşılaştırılabilirlik için en yüksek iki yıldız derecesi dışında, diğer maddeler en fazla bir yıldız ile değerlendirilebilir ve tam puan dokuz yıldızdır. Puan ne kadar yüksek olursa, araştırmanın kalitesi o kadar yüksek olur. Tüm veri çıkarma ve önyargı riski değerlendirmeleri iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak gerçekleştirilecek ve herhangi bir anlaşmazlık üçüncü bir araştırmacı tarafından değerlendirilip sonuçlandırılacaktır.

## İstatistiksel Analiz

Bu makale, Meta-analiz aracılığıyla adiponektin ile iskemik inmenin oluşumu ve prognozu arasındaki ilişkiyi keşfetmeyi amaçlar, analiz için RevMan 5,3 (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) yazılımını kullanır. Etki analiz istatistiklerinin seçiminde, kategorik değişkenler için, temsilci olasılık oranını ve risk oranını basitleştirmek için istatistiklere ilişkin riskleri (RR'ler) kullanırız. Heterojenlik, meta-analizde yaygın bir sorundur. Dâhil edilen araştırma sonuçları arasındaki heterojenlik derecesini belirlemek için Cochran's Q testini  $I^2$  istatistiği ile birleştirdik. Dâhil edilen araştırma sonuçları arasındaki istatistiksel heterojenlik düşük olduğunda ( $P$  değeri  $\geq 0,1$  veya  $I^2 < \%50$ ), sabit etki modelini analiz için kullanırız; dâhil edilen araştırma sonuçları arasında istatistiksel heterojenlik olduğunda ( $P$  değeri  $< 0,1$  veya  $I^2 \geq \%50$ ), meta-analiz için rastgele etki modelini kullanırız (18). Meta-analiz için test seviyesini  $\alpha=0,05$ 'te ayarladık. Heterojenlik kaynağını keşfetmek için, yayın zamanı, takip süresi ve çalışma tasarımının üç unsuru üzerinde alt grup analizi yaptık. Yayın önyargısının varlığını değerlendirmek için huni grafikleri çizdik. Aynı zamanda, tek bir çalışmanın genel etkiye olan etkisini daha da keşfetmek için, tek bir çalışmayı hariç tuttuktan sonra etki büyüklüğündeki değişimi analiz etmek için duyarlılık analizi yaptık. Kısacası, analizdeki önyargı riskini kontrol etmeye çalıştık, böylece bu makalenin sonuçlarının yüksek güvenilirlik taşımasını sağladık.

## BULGULAR

### Literatür Araştırması

Arama stratejisine göre toplam 762 elektronik kayıt elde edildi, bunlar içinde 283'ü PubMed'den, 468'i Embase'den ve 50'si Cochrane'den idi. Yüz doksan dört çift kayıt yazılım ve elle çıkarıldı ve başlıklar ve özetler

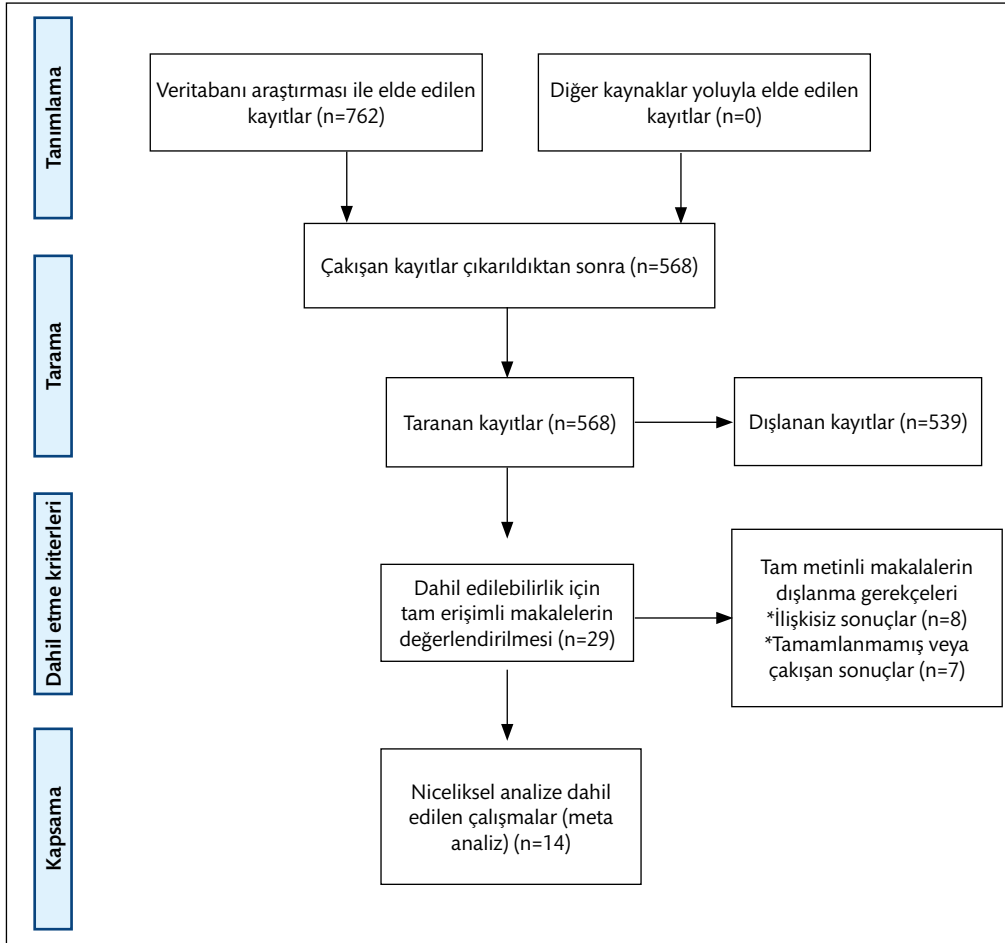
tarandığında 539 ilgisiz belge çıkarıldı. Yirmi dokuz makalenin tam metni okunduktan sonra, ilgisiz sonuç göstergeleri, ilgisiz karşılaştırma stratejileri veya eksik veriler olan 15 makale çıkarıldı ve sonunda 14 makale meta-analize dâhil edildi. Literatür tarama sürecinin sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir.

### Dâhil Edilen Belgelerin Temel Özellikleri

On dört çalışmanın özellikleri Tablo 1(12,13,19-26) ve Tablo 2(27-30)'de gösterilmiştir. İki çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde, beşi Avrupa'da, üçü Çin'de ve üçü Japonya'da yapılmıştır. Takip süresi üç aydan 10,6 yıla kadar değişmektedir (dört çalışma takip süresinden bahsetmemiştir). Risk için, tüm çalışmalar genel popülasyonda yapılmış ve iskemik hastaların sonuçları için, üç çalışma ilk kez felç geçiren popülasyonlardaydı. Kohort boyutları 146'dan 4571 katılımcıya kadar değişiyordu, toplamda 17208 birey. Araştırma tasarımları çeşitliydi, bunlar içinde altı prospektif kohort çalışması, beş iç içe patolojik kontrol çalışması ve üç kesitsel çalışma bulunmaktadır. On dört çalışmanın ortalama NOS kalite puanı 6,36 idi, çoğunlukla 6-7 civarındaydı.

### Adiponektin ve İskemik İnme Riski

Düzeltilmiş RR'ler Şekil 2'de gösterilmiştir. Seçilen 10 çalışmanın dördü, serum adiponektin ile iskemik inme riski arasında ters bir ilişki bulmuş ve serum adiponektin'in iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sadece üç çalışmada pozitif bir risk ilişkisi vardı, diğer çalışmalar ise ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını buldu. Tüm 10 çalışma arasında, ilişkili OR, HR veya RR 0,75'ten 1,82'ye kadar değişiyordu. Meta-analiz, yüksek adiponektinin iskemik inme riskini artırma ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını gösterdi, toplam RR 1,00 idi (%95 CI: 0,86-1,16,  $P=1,00$ ), ve heterojenlik önemliydi ( $P<0,001$ ;  $I^2=\%72$ ) (Şekil 2).



Şekil 1. Araştırma entegrasyonu akış şeması.

**Tablo 1.** Adiponektin ve iskemik inme riski arasındaki ilişkiye dair çalışmaların özellikleri

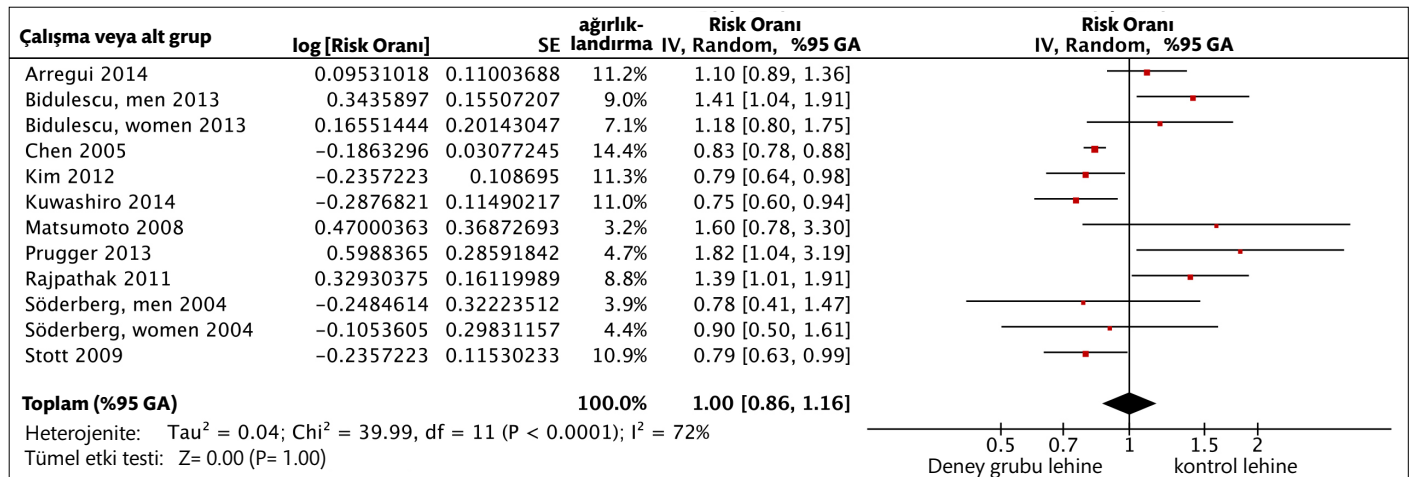
Yazar (yıl)	Araştırma tasarımı	Ülke	Amaç	Takip süresi	Örnek büyüklüğü (erkek yüzdesi)	Yaş (yıl)	VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Kalite skoru
Arregui (2014) <sup>[12]</sup>	prospektif kohort	Almanya	EPIC-Potsdam	8,2±2,2 yıl	2155 (%37,3)	50,1±0,5	26,1±0,2	7
Bidulescu (2013) <sup>[13]</sup>	prospektif kohort	A. B. D.	Jackson Heart Study	Ortalama 6,2 yıl	4571 (%36,0)	54,0±13,0	N/A	7
Chen (2005) <sup>[19]</sup>	kesitsel	Çin	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	N/A	228 (%50,0) vs. 306 (%51,0)	69,3±10,0 vs. 62,7±8,6	24,4±3,8 vs. 25,2±1,7	6
Kim (2012) <sup>[20]</sup>	kesitsel	Güney Kore	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	N/A	98 (%79,6) vs. 48 (%60,4)	65,2±12,0 vs. 61,9±10,4	23,9±3,0 vs. 24,1±3,1	6
Kuwashiro (2014) <sup>[21]</sup>	kesitsel	Japonya	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	N/A	171 (%67,3) vs. 171 (%67,3)	68,3±10,1 vs. 68,1±10,1	23,6±3,8 vs. 23,3±2,8	6
Matsumoto (2008) <sup>[22]</sup>	yuvalanmış vaka kontrol	Japonya	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	N/A vs. 10,6±2,9 yıl	116 (N/A) vs. 630 (%49,4)	N/A vs. 65,9±8,6	N/A vs. 22,6±3,0	7
Prugger (2013) <sup>[23]</sup>	yuvalanmış vaka kontrol	Fransa, İrlanda	İlk Epizot Vs. Non-İskemik İnme Popülasyonu	10 yıl	95 (%100) vs. 190 (%100)	55,6±2,9 vs. 55,5±2,7	26,9±4,0 vs. 26,6±3,3	7
Rajpathak (2011) <sup>[24]</sup>	yuvalanmış vaka kontrol	A. B. D.	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	N/A	972 (%) vs. 972 (%)	68,7±6,4 vs. 68,7±6,4	27,7±5,9 vs. 27,0±5,3	6
Söderberg (2004) <sup>[25]</sup>	iç içe durum kontrolü	İsveç	İlk Epizot Vs. Non-İskemik İnme Popülasyonu	Ortalama 4,9 yıl	231 (%55,0) vs. 461 (%54,9)	N/A	N/A	6
Stott (2009) <sup>[26]</sup>	yuvalanmış vaka kontrol	İrlanda, Hollanda, İskoçya	İskemik İnme Popülasyonu ve İnmesiz Popülasyon	Ortalama 3,2 yıl	179 (N/A) vs. 532 (%50,8)	N/A vs. 75,9±3,6	N/A vs. 26,8±4,0	6

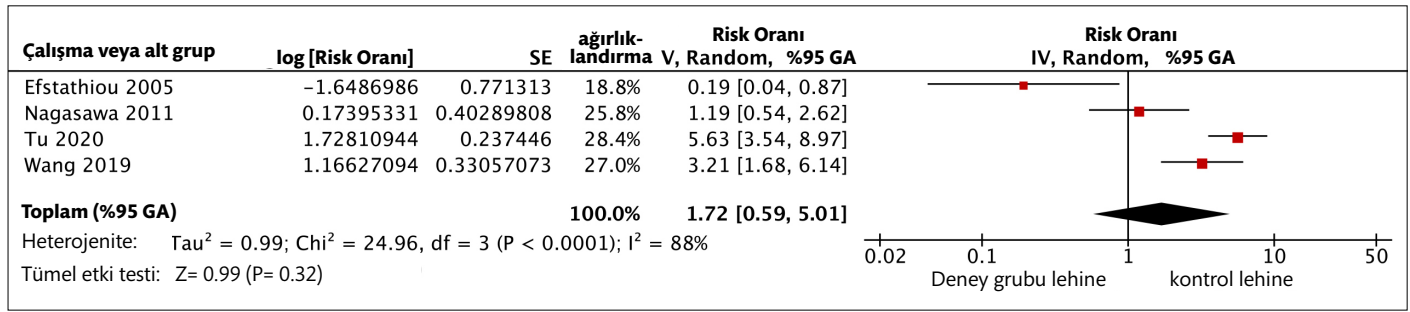
VKİ: vücut kitle endeksi.

**Tablo 2.** İskemik inme hastalarında adiponektin ve ölüm üzerine çalışma özellikleri

Yazar (yıl)	Araştırma tasarımı	Ulus	Amaç	Takip süresi	Örnek büyüklüğü (erkek yüzdesi)	Yaş (yıl)	VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Adiponektin eşığı	Kalite skoru
Efstathiou (2005) <sup>[27]</sup>	prospektif kohort	Yunanistan	İlk iskemik inme popülasyonu	5 yıl	160 (%55,0)	70,2±11,3	27,8±5,1	<4 ug/mL	7
Nagasawa (2011) <sup>[28]</sup>	prospektif kohort	Japonya	İskemik inme popülasyonu	Ortanca 17 ay	421 (N/A)	N/A	N/A	>11,7 ug/mL	6
Tu (2020) <sup>[29]</sup>	prospektif kohort	Çin	İlk iskemik inme popülasyonu	3 yıl	4274 (%53,2)	68 (61-76)	26,2 (24,4-28,6)	>9,8 ug/mL	6
Wang (2019) <sup>[30]</sup>	prospektif kohort	Çin	İlk iskemik inme popülasyonu	3 yıl	227 (%56,4)	64 (53-72)	24,2 (22,8-26,4)	≥9,0 ug/mL	6

VKİ: vücut kitle endeksi.

**Şekil 2.** Adiponektin seviyelerinin iskemik inme riski ile ilişkisini gösteren bir orman grafiği. (GA: güven aralığı)

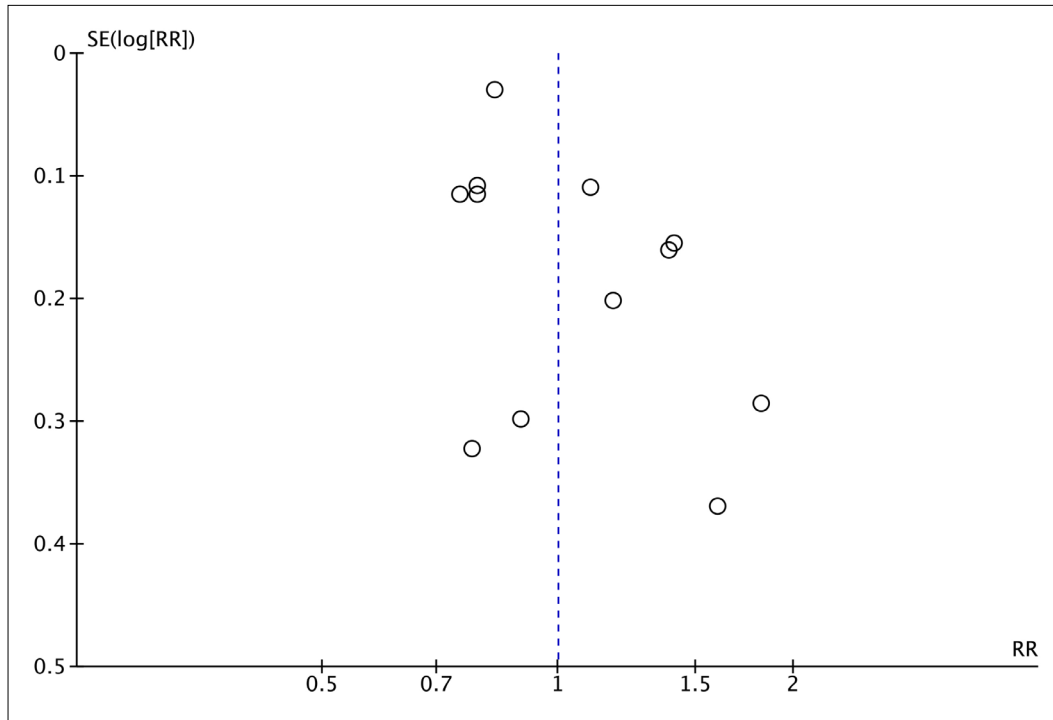


Şekil 3. Adiponektin seviyelerinin iskemik inme hastalarında toplam mortalite ile ilişkisini gösteren bir orman grafiği. (GA: güven aralığı)

Tablo 3. Adiponektin ve iskemik inme riski arasındaki alt grup analizi

Alt grup	Çalışma sayısı	RR değerleri özeti (%95 GA)	Heterojenite
Araştırma tasarımı			
Prospektif kohort	2	1,19 (1,02,1,40)	$P=0,43$ , $I^2=0$
Kesitsel	3	0,82 (0,78,0,87)	$P=0,65$ , $I^2=0$
Yuvalanmış vaka kontrol	5	1,12 (0,81,1,53)	$P=0,01$ , $I^2=67$
Takip süresi			
≥5 yıl	4	1,25 (1,07,1,47)	$P=0,38$ , $I^2=5$
<5 yıl	6	0,85 (0,75,0,96)	$P=0,07$ , $I^2=48$
Yayın tarihi			
2009'dan önce	4	0,83 (0,78–0,88)	$P=0,48$ , $I^2=0$
2009'dan sonra	6	1,10 (0,88–1,38)	$P=0,0002$ , $I^2=77$

GA: güven aralığı; RR: göreceli risk.



Şekil 4. Adiponektin seviyelerinin iskemik inme riski ile ilişkisini açıklayan bir huni grafiği.

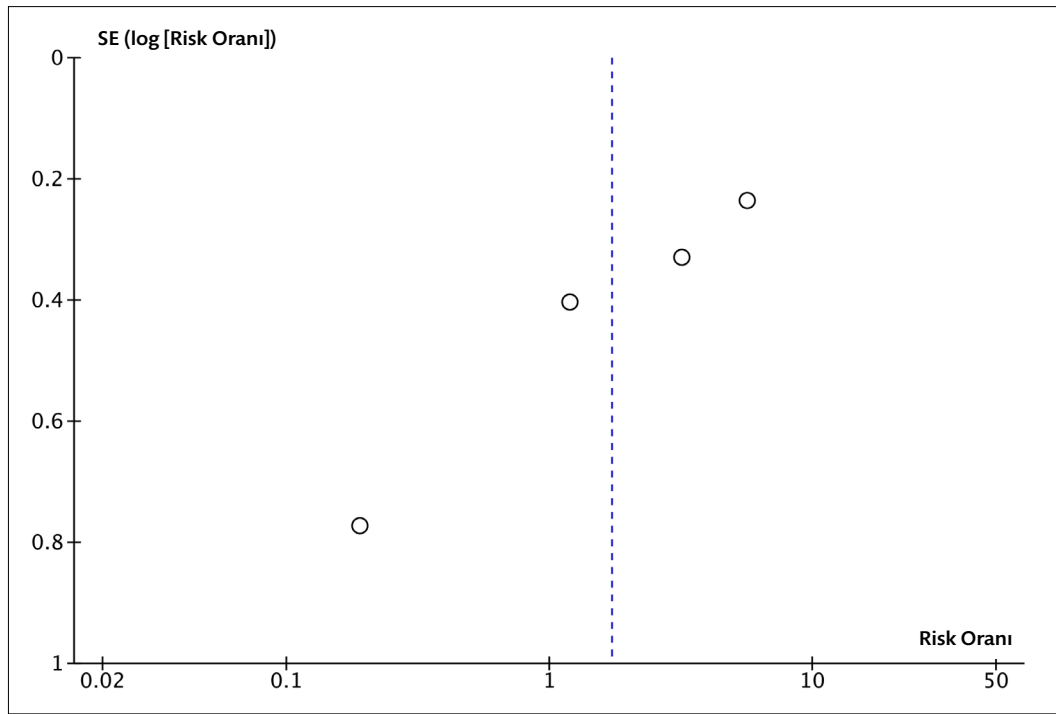
### Adiponektin ve İskemik İnme Hastalarının Prognuzu

Düzeltilmiş RR değerleri Şekil 3'de gösterilmiştir. Seçilen dört çalışmanın  $I^2$ 'si, serum adiponektin ile iskemik inmeden kaynaklanan tüm nedenlere bağlı ölüm arasında pozitif bir ilişki bulmuştur; Sadece bir çalışma, serum adiponektin ile iskemik inme riski arasında negatif bir ilişki bildirmiştir, diğerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Tüm dört çalışma arasında, ilişkili OR, HR veya RR 0,19 ile 5,63 arasında değişiyordu. Meta-analiz, yüksek adiponektin'in iskemik inme riskini artırma ile

anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını gösterdi, toplam RR 1,72 idi (%95 CI: 0,59–1,16,  $P=0,32$ ), ve heterojenlik önemliydi ( $P<0,001$ ;  $I^2=88$ ) (Şekil 3).

### Alt Grup Analizi

Heterojenliği daha da keşfetmek için, araştırma tasarımı, takip süresi ve yayın zamanı da dâhil olmak üzere bazı anahtar özellikler için alt grup analizleri gerçekleştirdik. İskemik inme hastalarının prognuzu hakkında dâhil edilen makalelerin eksikliği nedeniyle, yalnızca iskemik inme riski ile



**Şekil 5.** Adiponektin seviyelerinin iskemik inme hastalarında toplam mortalite ile ilişkisini açıklayan bir huni grafiği.

ilgili çalışmalara alt grup analizi yaptık (Tablo 3). Araştırma tasarımı için, 10 çalışma arasında, iç içe durum kontrol çalışmaları başlıca olanlardı (n=5) ve bu tür çalışmalar büyük bir heterojenliğe sahipti ( $I^2=67$ ), ve prospektif kohortun toplam RR'si 1,19 idi (%95 CI: 1,02-1,40, P=0,43), oysa kesitsel çalışmaların sonuçları tam tersiydi. Takip süresinde de bir fark vardı: beş yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar için toplam RR 1,25 idi (%95 CI: 1,07-1,47, P=0,38), ve beş yıldan az takip süresi olanlar için 0,85 idi (%95 CI: 0,75-0,96, P=0,07), bu iki grup arasında anlamlı bir heterojenlik yoktu. 2009'dan önce yayımlanan dört makalenin gözden geçirilmesi, adiponektin seviyelerinin iskemik inme riski ile ters ilişkili olduğunu gösterirken, 2009'dan sonra böyle bir anlamlı fark bulunmamıştır. Genel olarak, araştırma tasarımı, takip süresi ve yayın zamanı gibi faktörler, Meta-analizlerin heterojenliğini kısmen açıklamaktadır.

### Yayın Yanlılığı ve Hassasiyet Testi

Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterildiği gibi, iki gösterge için meta-analizlerin görsel huni grafiği açıkça asimetri göstermemektedir, bu da açık bir yayın yanlılığının olmadığını göstermektedir. İki gösterge için meta-analizi gerçekleştirirken, ayrıca bir hassasiyet analizi gerçekleştirdik. Her bir bireysel çalışma çıkarıldıktan sonra, sonuçlar değişmeden kalıyordu ve toplam RR değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu da çalışma sonuçlarının istikrarını gösteriyordu, ancak çalışmalar arasındaki heterojenlik yüksek kalmaktaydı.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, sistemli bir yaklaşımla kan adiponektin seviyelerinin iskemik inme riski ile ilişkisini değerlendirdi ve daha düşük adiponektin seviyelerine sahip iskemik inme hastalarıyla karşılaştırarak, daha yüksek adiponektin seviyelerine sahip hastaların daha yüksek tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarına sahip olup olmadığını inceledi. Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır: 1) Yüksek adiponektin seviyelerine sahip popülasyonda iskemik inme riskinde anlamlı bir değişiklik olmadı; 2) İskemik inme hastalarında artmış plazma adiponektin seviyeleri ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı; 3) Meta-analizlerin heterojenliği, çalışma tasarımı, takip süresi ve yayın zamanı gibi faktörler tarafından kısmen açıklanabilir, bu da farklı bulgulara katkıda bulunabilir. Bu çalışma, adiponektin'in bir biyobelirteç olarak potansiyel

rolü için en son kanıta dayalı tıbbi temeli sağlar ve adiponektin'in iskemik inme riski ve bu tür hastaların prognozları ile ilişkili olmayabileceğini öne sürer, bu da adiponektin'in kardiyak serebrovasküler hastalık, metabolik hastalıklar, iltihap ve hastaların prognozları ile ilişkisini klinik olarak analiz etmek için referans sağlar. Ancak, analiz sürecindeki heterojenlik göz önüne alındığında, adiponektin'in iskemik inme ile ilişkisini ortaya koymak için sonraki daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek serum adiponektin seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riskinin artması arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların çelişkili sonuçları olduğu gibi (14,31), adiponektin ve iskemik inme riski ve hastaların prognozu arasındaki ilişki de tartışmalıdır ve hâlâ tutarlı bir kanıt yoktur. Yedi çalışmanın dâhil edilmesinden sonra, Gorgui ve ark.(15) kan adiponektin seviyeleri ve iskemik inme insidansı arasında zayıf bir ilişki bulmuştur; Ayrıca iskemik inme hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine üç raporu da dâhil etti ve adiponektin seviyeleri ile hasta sonuçları arasında bir ilişki bulmadı. Ancak, Kanhai ve ark.(16) tarafından yapılan 16 prospektif kohort çalışmasını birleştiren bir Meta-analiz, adiponektin ve koroner kalp hastalığı insidansı arasında bir ilişki bulmamıştır; Sadece iki çalışmanın birleştirilmesi, adiponektin ve inme arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Adiponektin'in iskemik inme riski ve hasta sonuçları ile ilişkisini daha da araştırmak için, bu çalışmayı ve bir meta-analizi gerçekleştirdik. PubMed, Web of Science ve EMBASE dâhil çoklu veritabanlarında toplam 14 çalışma seçtik, bu çalışmalarda 17.208 katılımcı vardı, önceki çalışmaların analizinde olası hataları düzelttik, en son araştırma kanıtlarını dâhil ettik. Sonuçlarımız, adiponektin seviyeleri ile iskemik inme riski, aynı zamanda inme hastalarının sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir, bu da önceki Meta-analizlerin sonuçlarıyla (15,16) tutarlıdır. Hassasiyet analizinde, bireysel çalışmaların genel sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu bulmadık.

Çalışma tasarımı, yayın zamanı ve takip süresi gibi kategorilere ayrılmış analizlerde, bu faktörlerin sonuçların anlamlılığını kısmen etkilediğini ve önceki çalışmalardaki tutarsızlıkları açıklamaya yardımcı olabileceğini bulduk. Örneğin, dâhil edilen 3 kesitsel çalışma, yüksek adiponektin seviyelerinin iskemik inme olayını önleyici bir etkisi olduğunu gösterme eğilimindeyken, prospektif kohort ve patoloji kontrollü çalışmalar tamamen farklı sonuçlar vermiştir, bu da çalışma

tasarımındaki farklılıkların seçici örneklem hatasına yol açabileceğini ve çalışma sonuçlarını etkileyebileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, çalışmayı takip süresine göre böldüğümüzde benzer bulgulara ulaştık, yani daha uzun takip süresine sahip çalışmalar, daha yüksek adiponektin seviyelerinin daha yüksek iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu gösterme eğilimindeyken, daha kısa takip süresine sahip çalışmalar tam tersini gösterdi. Ek olarak, 2009'dan önce yayımlanan çalışmalar, adiponektinin iskemik inme önlemeye yardımcı olabileceğini öne sürmektedir.

Farklı çalışmaların çelişkileri için birkaç başka açıklama olabilir. İlk olarak, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve klinik özellikler arasındaki ilişki çok karmaşıktır, karıştırıcı faktörler yetersiz çok faktörlü düzeltme nedeniyle yanıltıcı bir etkiye neden olur; Bu, birçok çalışmanın adiponektin ve iskemik inme arasında yanlış bir ilişki olduğu sonucuna varmasına yol açabilir. Ayrıca, serum adiponektin düzeyleri, çeşitli lipoproteinlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir, bunların en güçlüsü yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolüdür (32). Bir patoloji kontrolü çalışmasına göre, yüksek adiponektin seviyelerine sahip olan kişiler, takip süresi boyunca koroner kalp hastalığı geliştirme olasılığı daha düşüktür, düşük adiponektin ile ilişkili koroner kalp hastalığı riskinin artması, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ve kan şekeri değişiklikleri gibi faktörlere bağlıdır, bu da APLN, adiponektin, resistin, leptin, Pai-1 vb. diğer tipleri etkiler (33). Ek olarak, çalışmalar, diğer adipokinler ve koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişkileri de bildirmiş, bu adipokinlerin, adiponektin ve leptin arasındaki negatif ilişkiler gibi, ilişkilerini bildirmiştir (34,35).

Bunun kan içinde bulunan üç ana adiponektin formu olduğunu belirtmek gerekir, bunlar düşük moleküler ağırlıklı trimer, orta moleküler ağırlıklı trimer-dimer ve yüksek moleküler ağırlıklı multimeri içerir (36). Adiponektinin biyolojik rolünün, bu üç form ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bunlar ayrıca birbirleriyle etkileşim halinde olacaktır. Bu izoformların tam biyolojik işlevleri henüz iyi anlaşılmamış olmasına rağmen, mevcut raporlar, insan bağışıklık hücrelerinde ifade edilen düşük moleküler ağırlıklı adiponektinin antienflamatuvar etkileri olabileceği, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin ise pro-enflamatuvar etkileri olabileceği yönündedir. Bu karşıt etkili alt tipler, insan vücudunun farklı durumlarında farklı yüzdelerde olabilir. Toplam adiponektin seviyesine kıyasla, bu yüzde verileri, fizyopatolojik değişiklikleri yansıtmak için daha yardımcı olabilir (37). Çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla, koroner kalp hastalığı olan hastalarda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin yüzdesinin belirgin şekilde düşük olduğunu, orta moleküler ağırlıklı adiponektinin yüzdesinin ise kontrol grubuna benzer olduğunu göstermiştir (38). Ek olarak, bir prospektif çalışma, diyabeti olmayan erkeklerde, total adiponektin miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olmadığını, ancak orta moleküler ağırlıklı / yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin oranının beş yıl içinde miyokard enfarktüsü insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (39). Bu nedenle, bu veriler, önceki çalışmaların çelişkili sonuçlarının kaynağını doğrular ve toplumun kardiyovasküler riskini değerlendirmek için total adiponektin düzeyinin ölçülmesinden daha fazla, çoklu adiponektin alt tiplerinin ölçülmesinin daha kullanışlı olabileceğini önerir.

Bu çalışmanın belirli sınırlamaları vardır. İlk olarak, meta-analizimiz yayımlanmış literatüre sınırlıydı, bu yüzden bazı yayımlanmamış bulguların analize dâhil edilmediği durumlar olabilir. İskemik inme dışında tüm inme türlerinin verilerini rapor ettikleri için bazı çalışmalar dışlandı. İkinci olarak, çalışmamız iskemik inme ile sınırlıydı ve adiponektin seviyelerinin diğer inme türlerine etkisini göz önünde bulundurmadi. İskemik inme hastalarında adiponektin ile prognoz arasındaki ilişki için kanıtlar zayıf olabilir, şu anda sadece dört çalışma mevcut ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İstatistiksel analiz sırasında ayarlanmış etki büyüklüğünü dâhil etmiş olsak da, çalışma sonuçları üzerinde diğer hesaba katılmayan potansiyel faktörlerin etkisini dışlamadık. Son olarak,

yalnızca adiponektin biçiminin birinin iskemik inme ile ilişkili olması mümkün, ancak mevcut çalışmaların çoğu total adiponektin ile iskemik inme riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.

## SONUÇ

Bir araya getirildiğinde, meta-analizimiz, toplam verilerin adiponektin seviyeleri ve iskemik inme riski ve hasta sonuçları arasında anlamsız bir ilişki gösterdiği en son araştırma kanıtlarını günceller, bu, adiponektinin akut serebral infarkt riskini artırma veya azaltma ile ilişkili olduğuna dair şu anda yetersiz kanıt olduğu anlamına gelir ve bu hasta grubunda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkileyip etkilemediği belirsizdir. Ayrıca, bu çalışmadaki heterojeniteyi ve dâhil edilen çalışmaların az sayısını göz önünde bulundurarak, adiponektinin iskemik inme için bir risk belirleyicisi mi, yoksa potansiyel olarak modifiye edilebilir bir risk faktörü mü olduğu, daha fazla araştırmanın kesin rolünü ve detaylı patofizyoloji mekanizmasını keşfetmesi gerekebilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- BX; Tasarım- BX YH; Denetleme- PZ; Kaynaklar- BX, CW; Malzemeler- XW; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- JZ, HY; Analiz ve/veya Yorum- YS, JZ; Literatür Taraması- BX PZ; Yazıyı Yazan- BX, YH, PZ, CW, XW, JZ, HY, YS; Eleştirel İnceleme- BX, YH, PZ, CW, XW, JZ, HY, YS.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma herhangi bir finansman desteği almadı.

## KAYNAKLAR

- Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S6-S16. [Crossref]
- Ding Q, Liu S, Yao Y, Liu H, Cai T, Han L. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2019. *Neurology*. 2022;98(3):e279–e290. [Crossref]
- Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, et al. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults—a worldwide meta-analysis: the GOAL Initiative. *Neurology*. 2022;98(6):e573–e588.
- Tian Y, Xie Q, You J, Yang S, Zhao H, Song Y. Lower uric acid level may be associated with hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis. *Neurol Sci*. 2022;43(5):3113–3120. [Crossref]
- Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. [Crossref]
- Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031–1063. [Crossref]
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93–100. [Crossref]
- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. [Crossref]
- Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136–149. [Crossref]
- Shen D, Xing S, Chen C. Adiponectin gene polymorphisms contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(1):178–184. [Crossref]
- Zhang YQ, Zhang YW, Dai JL, Li C, Wang WQ, Zhang HF, et al. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2022;22(1):429. [Crossref]
- Arregui M, Buijsse B, Fritsche A, di Giuseppe R, Schulze MB, Westphal S, et al. Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(1):10–17. [Crossref]
- Bidulescu A, Liu J, Chen Z, Hickson DA, Musani SK, Samdarshi TE, et al. Associations of adiponectin and leptin with incident coronary heart disease and ischemic stroke in african americans: the jackson heart study. *Front Public Health*. 2013;1:16. [Crossref]
- Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):29–35. [Crossref]

15. Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, Karalexi MA, Nauche B, Petridou ET, et al. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2017;69:51–66. [\[Crossref\]](#)
16. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2013;14(7):555–567. [\[Crossref\]](#)
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. [\[Crossref\]](#)
18. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–1558. [\[Crossref\]](#)
19. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, Shin SJ, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4):821–826. [\[Crossref\]](#)
20. Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kim CK, Yoon BW. Adipocytokines and ischemic stroke: differential associations between stroke subtypes. *J Neurol Sci*. 2012;312(1-2):117–122. [\[Crossref\]](#)
21. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke -Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014;63(9):1093–1103. [\[Crossref\]](#)
22. Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease: a nested case-control study. *Stroke*. 2008;39(2):323–328. [\[Crossref\]](#)
23. Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(3):659–666. [\[Crossref\]](#)
24. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2011;42(7):1813–1820. [\[Crossref\]](#)
25. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med*. 2004;256(2):128–136. [\[Crossref\]](#)
26. Stott DJ, Welsh P, Rumley A, Robertson M, Ford I, Sattar N, et al. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):253–261. [\[Crossref\]](#)
27. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, Gratsias YE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(9):1915–1919. [\[Crossref\]](#)
28. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, Ito A, Minematsu K. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):102–106. [\[Crossref\]](#)
29. Tu WJ, Qiu HC, Liu YK, Liu Q, Zeng X, Zhao J. Elevated levels of adiponectin associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and mortality risk in ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):125. [\[Crossref\]](#)
30. Wang Z, Li B, Wang Y, Maimaitili A, Qin H, Dangmurenjiafu G, Wang S. The association between serum adiponectin and 3-month outcome after ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):105. [\[Crossref\]](#)
31. Yang L, Li B, Zhao Y, Zhang Z. Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):227. [\[Crossref\]](#)
32. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1640–1646. [\[Crossref\]](#)
33. Côté M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(3):367–373. [\[Crossref\]](#)
34. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347–355. [\[Crossref\]](#)
35. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res*. 2005;13(10):1764–1771. [\[Crossref\]](#)
36. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*. 2005;112(20):3080–3087. [\[Crossref\]](#)
37. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1219. [\[Crossref\]](#)
38. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*. 2004;94(4):e27–e31. [\[Crossref\]](#)
39. Baessler A, Schlossbauer S, Stark K, Strack C, Riegger G, Schunkert H, et al. Adiponectin multimeric forms but not total adiponectin levels are associated with myocardial infarction in non-diabetic men. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(7):616–627. [\[Crossref\]](#)