

Obesidade, Soro Resistina e Níveis de Leptina Ligados à Doença Arterial Coronariana

Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease

Farzaneh Montazerifar,^{1*} Ahmad Bolouri,² Raheleh Sharifian Paghalea,³ Mahbubeh Khodadadpour Mahani,³ Mansour Karajibani^{4*}

*Os dois autores contribuíram igualmente para este artigo

Pregnancy Health Research Center – Department of Nutrition - School of Medicine - Zahedan University of Medical Sciences;¹ Department of Cardiology School of Medicine - Zahedan University of Medical Sciences;² School of Medicine - Zahedan University of Medical Sciences;³ Health Promotion Research Center – Department of Nutrition - School of Medicine - Zahedan University of Medical Sciences,⁴ Zahedan, Irã

Resumo

Fundamento: Estudos clínicos demonstraram que adipocitocinas têm papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas.

Objetivo: Avaliar a relação entre níveis de leptina e resistina em soro com obesidade e doença arterial coronariana (DAC).

Métodos: Em estudo transversal, avaliamos os níveis de resistina e leptina em soro, proteína C-reativa (CPR), perfil lipídico e testes de enzimas cardíacas (AST, CPK, LDH, CK-MB) em quarenta pacientes com DAC comparados a 40 controles saudáveis. Para avaliação de obesidade, foram feitas as medições antropométricas, incluindo peso e altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC).

Resultados: Pacientes com DAC apresentaram aumento nos níveis de leptina e CPR, ($p < 0,001$), colesterol ($p < 0,05$), triglicérides ($p < 0,01$) e CC ($p < 0,05$) em comparação aos controles. Não houve diferença significativa entre DAC e controles com relação à resistina ($p = 0,058$). Na análise de regressão múltipla, foi encontrada apenas uma associação entre leptina em soro ao IMC ($\beta = 0,480$, $p < 0,05$) e CC ($\beta = 1,386$, $p < 0,05$).

Conclusões: Os achados sugerem que a leptina é melhor marcadora de valor de massa gorda do que a resistina, e pode ser considerada um fator de risco, dependente da obesidade, independente para distúrbios cardíacos. Contudo, outros estudos prospectivos serão necessários para a confirmação desses resultados. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(4):348-353)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Obesidade; Resistina; Leptina; Aterosclerose.

Abstract

Background: Clinical studies have demonstrated that adipocytokines play an important role in developing atherosclerotic cardiovascular diseases.

Objective: The aim of study was to evaluate the relationship between serum resistin and leptin levels with obesity and coronary artery disease (CAD).

Methods: In a cross-sectional study, we assessed the levels of serum resistin and leptin, C-reactive protein (CRP), lipid profile and cardiac enzyme tests (AST, CPK, LDH, CK-MB) in 40 CAD patients compared to 40 healthy controls. Anthropometric measurements including weight and height for calculating of body mass index (BMI), and waist circumference (WC) were performed for evaluation of obesity.

Results: CAD patients had increased levels of leptin and CRP, ($p < 0.001$), cholesterol ($p < 0.05$), triglyceride ($p < 0.01$), and WC ($p < 0.05$) compared to healthy controls. There was no statistical difference between CAD and control subjects for resistin ($p = 0.058$). In a multiple regression analysis, only an association between serum leptin with BMI ($\beta = 0.480$, $p < 0.05$) and WC ($\beta = 1.386$, $p < 0.05$) was found.

Conclusions: The findings suggest that leptin is a better marker of fat mass value than resistin and may be considered an independent risk factor for cardiac disorders that is largely dependent on obesity. However, further prospective studies are needed to confirm these results. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(4):348-353)

Keywords: Coronary Artery Disease; Obesity; Resistin; Leptin; Atherosclerosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Farzaneh Montazerifar and Mansour Karajibani •

Department of Nutrition - School of Medicine - Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan - Irã

E-mail: fmontazerifar@gmail.com

Artigo recebido em 21/01/16; revisado em 11/02/16; aceito em 02/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160134

Introdução

Obesidade e doença arterial coronariana (DAC) são os principais problemas de saúde no mundo, especialmente na população iraniana adulta.¹⁻³ A DAC é uma das principais manifestações ateroscleróticas, associada a demonstrações clínicas de síndrome coronariana aguda, incluindo angina e infarto do miocárdio.¹ A obesidade, distúrbio nutricional mais importante em países industrializados, é um fator de risco proeminente para a DAC.⁴⁻⁶ Evidências mostram que algumas formas de obesidade, especialmente adiposidade abdominal elevada, podem ser responsáveis por distúrbios metabólicos e doenças vasculares.^{4,7,8} A distribuição de gordura regional, principalmente a quantidade de gordura visceral ao redor do coração, podem afetar artérias coronárias e o miocárdio,⁹ o que é considerado um fator preditivo para o risco cardiovascular.¹⁰

Estudos clínicos demonstraram que além de fatores de risco tradicionais, como hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina,¹¹ adipocitocinas também têm papel importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas.^{1,7,11} O tecido adiposo, amplamente presente em humanos e ratos obesos, secreta hormônios, peptídeos e outras moléculas que podem potencialmente agir como marcadores pró-aterogênicos.^{4,8,9,12} A resistina e a leptina, substâncias vasoativas produzidas por adipócitos, são potenciais mediadoras,^{7,12-14} que contribuem para o processo inflamatório relacionado à obesidade em tecidos vasculares e não-vasculares,^{4,15,16} e ativam células endoteliais.^{15,17,18} Devido a essas propriedades, já sugeriu-se que a resistina e a leptina podem ser fatores causais no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, especialmente a doença aterosclerótica coronariana e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{14,16} Estudos sobre adipocinas e obesidade mostram que níveis elevados de resistina^{19,20} e leptina^{14,21-24} estão ligados ao aumento do índice de massa corporal (IMC), e há aumento de seus receptores em depósitos de gordura abdominal.⁴ Devido à alta prevalência de DAC, a avaliação de níveis séricos de adipocinas pode ser usada como marcadora prognóstica na avaliação, diagnóstico e predição de aterosclerose. Portanto, elaboramos este estudo para investigar a relação entre mudanças nos níveis de resistina e leptina e obesidade e DAC.

Métodos

Pacientes do estudo

Em estudo caso-controle, 40 pacientes entre 30 e 80 anos de idade (idade média de $55,6 \pm 13,4$ anos, IMC de $25 \pm 4,8$ kg/m²), internados na área de cardiologia do hospital Emam Ali em Zahedan, Irã, com 50% ou mais de estenose coronária em pelo menos uma das principais artérias coronárias, foram inscritos no grupo da DAC. Critérios de exclusão foram histórico médico (ex., diabetes mellitus, tireoide, insuficiência hepática ou renal, cardiomiopatia, disfunção sistólica ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca grave, distúrbios inflamatórios agudos ou crônicos ou uso recente de hipolipemiantes e corticoides ou tabagismo). Após

combinação por idade e gênero, 40 voluntários saudáveis entre 30 e 79 anos de idade (idade média de 53 ± 12 anos; IMC de $25,7 \pm 4,9$ kg/m²), sem doenças cardiovasculares ou doenças dos sistemas de órgãos e sem uso de medicamentos, foram selecionados para o grupo controle. O estudo foi feito entre junho e dezembro de 2014.

Metodologia

Todos os participantes preencheram um questionário demográfico sobre idade, gênero, IMC, circunferência da cintura (CC), histórico médico, incluindo tabagismo, presença de hipertensão, hiperlipidemia e uso atual de medicamentos. As medições antropométricas simples, incluindo peso e altura para o cálculo do IMC e CC, foram feitas para avaliação de obesidade.²⁵ As medições de peso e altura foram feitas com roupas leves e sem calçados, e arredondados para o 0,5 kg e 0,5 cm mais aproximados. A CC foi medida com fita-métrica padrão não-elástica, no ponto mais estreito entre a margem costal e a crista ilíaca. IMC ≥ 25 kg/m² (obesidade geral) e CC > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres (obesidade abdominal) foram consideradas fatores de risco para doença cardiovascular.^{4,25}

Amostras sanguíneas foram extraídas após um período de 12 horas de jejum durante a noite. Parâmetros bioquímicos, incluindo níveis de colesterol sérico, triglicérides, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), creatinofosfoquinase (CPK), lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK-MB), aspartato transaminase (AST) foram medidos por kits comerciais (Pars azmun, Teerã, Irã) com auto-analisador (Hitachi, Japão). Níveis de proteína C-reativa ultra sensível em soro foram avaliados por nefelometria reforçada com látex (Behring BN II nefelômetro, Germany).

Níveis de resistina e leptina em soro foram medidos por ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) com kits comerciais: [HUMAN resistin ELISA kit (Cat.No:EK0581; Boster biological technology; 40459 Encyclopedia Circle, Fermt, CA 94538, EUA), e [HUMAN leptin ELISA kit (Cat. No: RD 191001100, EUA). As amostras de soro foram imediatamente congeladas a -70°C até a análise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (omitido no processo de revisão) e formulário de consentimento informado foi obtido de todos os participantes (Data de aprovação: 21 de abril de 2014; Código N° 6696).

Análise estatística

A análise foi feita pelo programa de software estatístico SPSS (versão 18 para Windows, Chicago, EUA). Os dados foram testados para distribuição normal com o teste Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos como média \pm DP ou média \pm EPM, de acordo com sua distribuição. Variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* de Student não pareado e ANOVA unilateral. O teste Mann-Whitney U foi feito para variáveis de distribuição não-normal. Valores de resistina e leptina foram comparados por meio de análise de regressão multivariada, ajustados para idade e gênero. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Características químicas e demográficas dos indivíduos estão resumidas na Tabela 1. Idade e níveis de IMC, LDL e HDL não apresentaram diferença significativa entre pacientes e controles. A CC média ($p < 0,05$) e níveis de colesterol sérico ($p < 0,05$), triglicérides ($p < 0,01$) e hs-CRP ($p < 0,001$) mostraram-se significativamente elevados em comparação aos controles. Níveis séricos de leptina mostraram-se significativamente mais altos em pacientes com DAC, quando comparados aos controles ($p < 0,001$). Níveis de resistina em soro mostraram-se diferentes entre os dois grupos, porém a diferença não foi significativa ($p = 0,058$).

Conforme demonstrado nas Figuras 1 e 2, foi encontrada correlação positiva entre a resistina e o IMC ($r = 0,56$, $p < 0,0001$) e CC ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), e também entre leptina e IMC BMI ($r = 0,57$, $p < 0,0001$) e CC ($r = 0,48$, $p < 0,001$).

Na análise de regressão múltipla, a leptina mostrou-se associada ao IMC ($\beta = 0,480$, $p < 0,05$) e à CC ($\beta = 1,386$, $p < 0,05$) em pacientes com DAC, mas essa associação não foi significativa para a resistina.

Discussão

O presente estudo avaliou a relação entre os níveis de resistina e leptina e obesidade e fatores de risco para DAC.

Demonstramos que houve diferença na concentração de resistina em soro entre pacientes com DAC e indivíduos no grupo controle; porém, essa diferença não foi significativa, confirmando resultados de estudos prévios.^{18,25} Diversos estudos relatam que níveis de resistina em soro são significativamente elevados em pacientes com DAC.^{4,19,26,27} Por outro lado, outros estudos não encontraram tal correlação. Em estudos experimentais e clínicos, foi sugerido que a resistina é marcadora inflamatória independente em doenças cardiovasculares, especialmente em DAC e insuficiência cardíaca.^{16,28-30}

Altos níveis de leptina em soro observados, em nosso estudo, em pacientes com DAC foram consistentes com estudos prévios,^{22,31,32} sugerindo o papel desse hormônio como mediador na aterosclerose. Ao contrário, alguns dados indicam que a leptina pode proteger contra aterosclerose em modelos animais específicos,³³ e outro estudo¹⁵ não encontrou diferença significativa entre pacientes com ICC e controles.

Com relação aos achados de IMC e CC, embora o IMC seja reconhecido como indicador padrão ouro para avaliação de obesidade,^{4,34} ele não é sempre uma medição confiável de composição corporal, pois não mostra a distribuição regional de gordura corporal. Na verdade, indivíduos com IMCs similares podem ter quantidades diferentes de gordura no corpo. Portanto, a CC foi medida para determinar a acumulação de gordura visceral, e como indicador de riscos

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos

| | Pacientes com DAC (n = 40) | Controles (n = 40) | P |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------|
| Idade (anos) | 55,6 ± 13,4 | 53 ± 12 | NS |
| Sexo (M/F) | 20/20 | 23/17 | |
| IMC (Kg/m ²) | 25 ± 4,8 | 25,7 ± 4,9 | NS |
| CC (Cm) | | | |
| Homens | 96,8 ± 13,5 | 86,1 ± 12,5 | 0,05 |
| Mulheres | 91,7 ± 12,7 | 88,9 ± 15,4 | 0,05 |
| Colesterol (mg/dL) | 193,5 ± 49,6 | 169 ± 42,6 | 0,05 |
| LDL-C (mg/dL) | 89 ± 29,7 | 82,3 ± 23,7 | NS |
| HDL-C (mg/dL) | 42 ± 13,4 | 43,2 ± 12 | NS |
| Triglicérides (mg/dL) | 181 ± 94 | 119 ± 79,4 | 0,01 |
| *AST (U/L) | 97,6 ± 21,3 | 26 ± 7,4 | 0,001 |
| *LDH (U/L) | 711 ± 101,2 | 191 ± 40 | 0,0001 |
| *CPK (U/L) | 637,4 ± 195,6 | 97,2 ± 49 | 0,0001 |
| *CK-MB (U/L) | 81,5 ± 28 | 17 ± 4,1 | 0,001 |
| *CRP (mg/L) | 13,4 ± 3,5 | 1,3 ± 0,09 | 0,001 |
| Resistina (ng/mL) | 2,6 ± 1 | 2,1 ± 0,8 | 0,058 |
| *Leptina (ng/mL) | 41,7 ± 6,5 | 24,1 ± 2,9 | 0,001 |
| | (1,2 - 196) | (1,5- 86) | |

Dados apresentados como média ± DP. *Leptina, Testes de enzimas cardíacas (ALT, CPK, LDH, CK-MB) e níveis de CRP em pacientes estão apresentados como média ± EPM, pois os dados não foram normalmente distribuídos. DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL lipoproteína de alta densidade; AST: aspartato transaminase; CPK: creatinafosfoquinase; LDH: lactato desidrogenase; CK-MB: creatina quinase –MB; CRP: proteína C-reativa; NS: Não significativa.

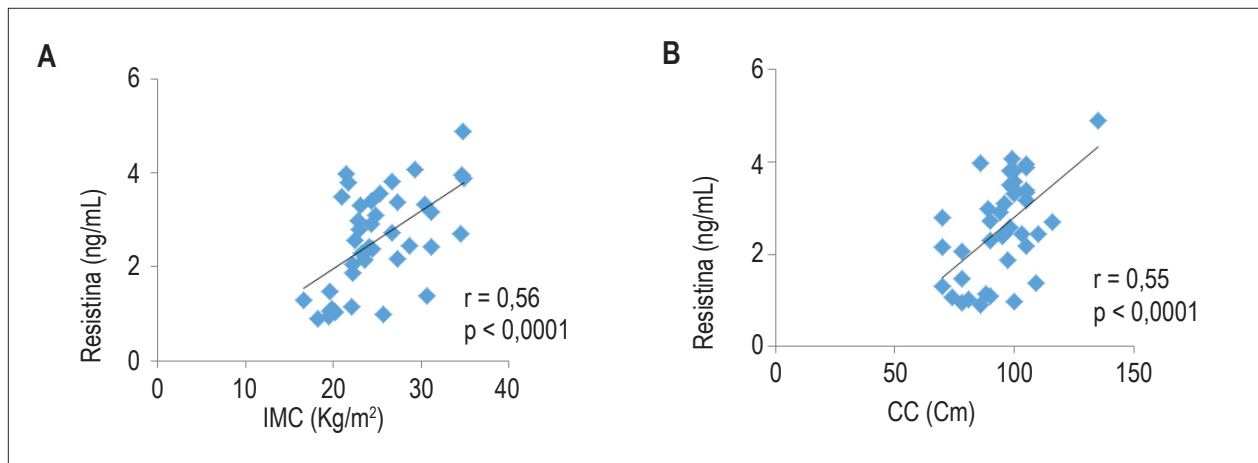


Figura 1 – Correlação entre a resistina e índice de massa corporal (IMC) (A) e circunferência da cintura (CC) (B).

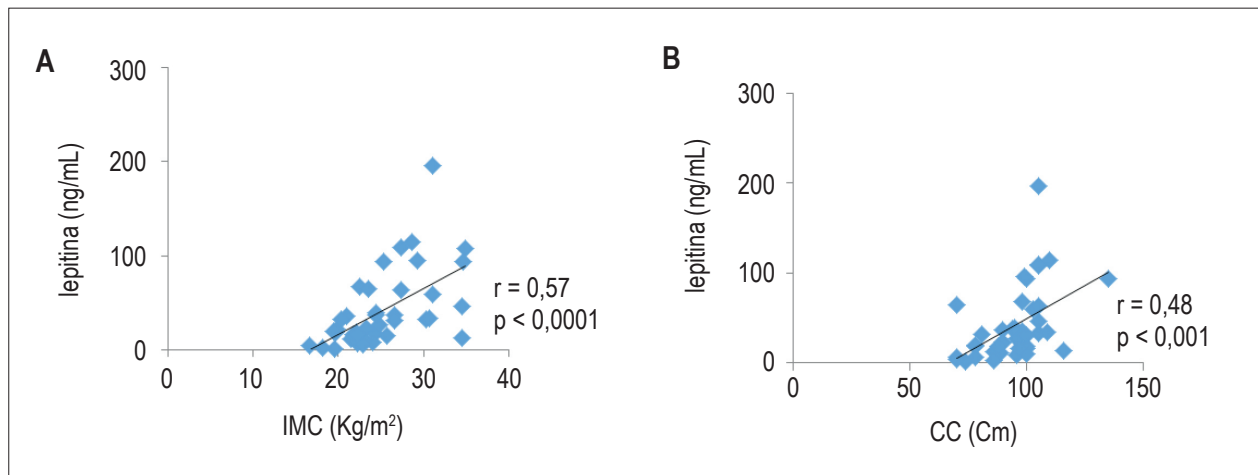


Figura 2 – Correlação entre a leptina e índice de massa corporal (IMC) (A) e circunferência da cintura (CC) (B).

de saúde associados à obesidade central.⁴ Estudos recentes sugerem que a distribuição central (abdominal, visceral) de gordura, especialmente o acúmulo de gordura abdominal, fonte de adipocinas pró-inflamatórias, tem maior importância na determinação de risco.^{4,7,8} No presente estudo, após ajuste para gênero, idade, IMC e CC, pacientes obesos com IMC elevado mostraram níveis mais elevados de leptina em soro em comparação a pacientes não obesos, mas a diferença nos níveis de resistina, entre pacientes DAC e controle, não foi significativa (dados não apresentados). Além disso, níveis de resistina e leptina estavam significativamente mais altos em pacientes com obesidade abdominal do que em pacientes sem obesidade abdominal e controles. Ademais, na análise de regressão multivariada, encontramos uma associação entre leptina em soro e IMC e CC após ajuste para idade e gênero, mas essa associação não foi significativa com relação à resistina. Nossos achados foram parcialmente consistentes com relatos anteriores,^{16,19,29} mas não foram consistentes com alguns estudos.^{21,26} De nota, a resistina humana é

mais predominantemente expressa em macrófagos do que adipócitos.¹² Nossos achados sugerem que a leptina é melhor marcadora de valores de massa de gordura.

A obesidade também está ligada a diversos fatores de risco de doenças cardiovasculares estabelecidos.^{7,8} A dislipidemia é um dos fatores de risco de DCV mais prevalentes na obesidade, especialmente obesidade abdominal.³⁵ Diversas investigações relatam que a dislipidemia é um dos fatores, independentemente associados à DAC, mais proeminentes na população iraniana.^{1,3,36} A acumulação de lipídeos dentro das células da parede arterial leva à inflamação e aterosclerose.^{4,37} Nesse estudo, não encontramos correlação significativa entre a resistina e a leptina e o perfil lipídico, consistentemente com outros estudos.^{15,17} Já em alguns estudos, uma associação positiva significativa entre resistina em soro^{16,38} e leptina¹⁵ com níveis de triglicérides e colesterol foi encontrada. As razões da inconsistência demonstrada entre nossos achados e outros estudos podem estar relacionadas ao formato do estudo e tamanho da amostra.

Recentemente foi sugerido que a obesidade está relacionada à inflamação subclínica, refletida por níveis elevados de CRP.^{26,39,40} Evidências mostram que níveis de resistina e leptina com atividade inflamatória podem ter um papel importante no desenvolvimento de mecanismos inflamatórios e promover a progressão da doença aterosclerótica.^{7,14,16,20,39} CRP é dos marcadores mais bem padronizados na predição do nível de inflamação sistêmica.^{16,40} A resistina^{16,20,26} e a leptina^{15,39} estimulam a produção de CRP em células endoteliais coronárias, e a CRP induz trombose vascular que pode estar envolvida na fisiopatologia de síndromes coronárias agudas. Em nosso estudo, em pacientes com DAC, não houve correlação entre CRP e resistina e leptina, IMC e CC, sugerindo que a leptina e a resistina estão ligadas ao risco de DAC independentemente da CRP.

Nosso estudo teve diversas limitações, incluindo o tamanho da amostra que era relativamente pequena. Devido ao alto custo de kits de resistina e leptina, apenas 80 indivíduos (pacientes e voluntários saudáveis) foram inscritos no estudo. Além disso, optamos por um modelo transversal, e não houve causalidade comprovada. Portanto, a transferibilidade de nossos achados para outros grupos étnicos e sociais é desconhecida.

Conclusão

O estudo sugeriu que níveis circulantes de leptina, porém não de resistina, mostraram-se mais elevados em pacientes com DAC em comparação a controles. Além disso, em análise de regressão multivariada, após ajuste para idade e gênero, apenas uma associação entre leptina em soro e IMC e CC foi encontrada. Isso sugere que a leptina é melhor marcadora de valor de massa gorda do que a resistina e pode ser considerada um fator de

risco independente para distúrbios cardíacos, significativamente dependente da obesidade. Contudo, estudos prospectivos futuros são necessários para confirmar esses resultados.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Ali-Reza Dashipour pela assistência com análises estatísticas. Também gostaríamos de agradecer a equipe de enfermagem da unidade coronariana do Hospital Zahedan Emam Ali por sua colaboração.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Montazerifar F, Karajibani M; Obtenção de dados: Montazerifar F, Paghalea RS, Mahani MK; Análise e interpretação dos dados: Montazerifar F, Bolouri A, Karajibani M; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Montazerifar F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montazerifar F, Bolouri A, Karajibani M.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Zahedan University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Farzaneh Montazerifar pela Zahedan University of Medical Sciences.

Referências

1. EbrahimiM, Kazemi-BajestaniSMR, Ghayour-MobarhanM, FernsGAA. Coronary artery disease and its risk factors status in Iran: a review. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13(9):610-23.
2. Adel SM, Ramezani AA, Hydareh A, Javaherizadeh H, Behmanesh V, Amanei V. Gender-related differences of risk factors among patients undergoing coronary artery bypass graft in Ahwaz, Iran. *Saudi Med J.* 2007;28(11):1686-9.
3. Maddah M, Chinikar M, Hoda S. Iranian women with coronary artery disease: not behind of the men. *Int J Cardiol.* 2007;115(1):103-4.
4. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:535918.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640-9.
6. Yañez-Rivera TG, Baños-Gonzalez MA, Ble-Castillo JL, Torres-Hernandez ME, Torres-Lopez JE, Borrayo-Sanchez G. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12():35
7. Rashid SH. Mechanisms by which elevated resistin levels accelerate atherosclerotic cardiovascular disease. *Rheumatol Curr Res.* 2013;3(1):1-6.
8. Cirillo P, Maresca F, Di Palma V, Ziviello F, Bevilacqua M. Adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease: Who is guilty? *World J Hypertens.* 2012;2(1):13-21.
9. Baker AR, da Silva NF, Quinn DW, Harte L, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;13(5):1
10. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):164-74.
11. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR, et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3872-8.
12. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(7):259-65.
13. Singh M, Bedi US, Singh PP, Arora SR, Khosla S. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2010;140(3):266-71.
14. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, et al. Adipokines, insulin resistance and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):231-6.

15. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, et al. Leptin and coronary heart disease : prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol*.2009;53(2):167-75.
16. Zheng H , Xu H, Xie N, Huang J, Fang H, Luo M . Association of serum resistin with peripheral arterial disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(12):680-5.
17. Mohammadzadeh G, Zarghami N, Mobaseri M. Serum resistin concentration in obese diabetic patients: any possible relation to insulin resistance indices? *Int J Endocrinol Metab*. 2008;4:183-93.
18. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*. 2006;34(3-4):219-23.
19. Muse ED, Blaha M J, Tota-Maharaj R, Budoff MJ, Nasir K, Criqui MH, et al.. The association of human resistin and cardiovascular disease in multi-ethnics study of atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*.2013;61(10_S)
20. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, Zou DJ . Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med*.2003;20(10):828-31.
21. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111(7):932-9.
22. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW .Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 201021(11):643-51.
23. Karbowska J, Kochan Z. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw/online*. 2012;66:267-74.
24. Akram S, Ahmed Z, Fayyaz I, Mehmood S, Ghani M, Choudhary AM, et al.. Serum leptin levels in patients with coronary artery disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011; 23(4):13-4.
25. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's food and the nutrition care process . 13th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012. (Krause's Food & Nutrition Therapy)
26. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*. 2003;11(8): 997–1001.
27. Ohmori R, Momiyama Y , Kato R , Taniguchi H , Ogura M , Ayaori M , et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):379-82.
28. Sinan UY, Canbolat IP, Baydar O, Oktay V, Imre G, Kocas C, et al. Relationship between increased serum resistin level and severity of coronary artery disease. *Angiology*. 2014; 65(3):239-42.
29. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*.2001;409(6818):307-12.
30. Kusminski CM, da Silva NF, Creely SJ, Fisher FM, Harte AL, Baker AR, et al. The in vitro effects of resistin on the innate immune signaling pathway in Isolated human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (1): 270–6
31. Lee SE, Kim HS. Human resistin in cardiovascular disease. *J Smooth Muscle Res*. 2012;48(1):27-35.
32. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ , Kelly A , Shepherd J , Gaw A , et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104(25):3052-6.
33. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions . *Circulation*. 2008;117(25):3238-49.
34. 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(5):671-4.
35. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Jankiewicz Wika J, Goch JH. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction. *Metabolism*. 2008;57(4):488-93.
36. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
37. Menzaghi C , Bacci S, Salvemini L, Mendonca C, Palladino G, Fontana A, et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Plos One*. 2013;8(6):e64729.
38. Ebrahimi M, Kazemi-Bajestani SM, Ghayour-Mobarhan M, Moohebbati M, Paydar R, Azimi-Nezhad M, et al. Metabolic syndrome may not be a good predictor of coronary artery disease in the Iranian population: population-specific definitions are required. *Scientific WorldJournal*. 2009;9:86-96.
39. Rajala MW, Scherer P E. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*.2003;144(9):3765-73.
40. Martin SS, Qasim AN, Rader DJ, Reilly MP . C-reactive protein modifies the association of plasma leptin with coronary calcium in asymptomatic overweight individuals. *Obesity*. 2012;20(4):856-61.