

# Адипонектин, дислипотеинемии, инсулин: взаимосвязи и влияние на риск развития рецидива стенокардии у мужчин после реваскуляризации миокарда

И. В. Дворяшина<sup>1</sup>, Т. В. Супрядкина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития Российской Федерации, Архангельск

<sup>2</sup> ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич», Архангельск

## Абстракт

**Цель.** Изучить взаимосвязь уровня адипонектина с другими гормонально-метаболическими показателями и их влияние на риск развития ранних рецидивов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции реваскуляризации миокарда.

**Материалы и методы.** Обследован 101 больной ИБС мужского пола от 35 до 65 лет (средний возраст  $52,4 \pm 7,5$  лет). Всем больным выполнена операция аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения.

**Результаты.** Больные были разделены на три группы по уровню адипонектина (тертили). Выявлены независимые связи уровней адипонектина с гормонально-метаболическими параметрами. Наиболее значимые отрицательные корреляционные связи выявлены между уровнями адипонектина и триглицеридов ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,043$ ), стимулированной инсулинемии ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ), уровнем глюкозы через 120 мин. после нагрузки ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,039$ ). Адипонектин оказался единственным фактором, ассоциированным с инсулинорезистентностью, влияющим на клинический исход в течение года после операции.

**Заключение.** Определение ранних предикторов и маркеров кальцификации абдоминальной аорты может существенно повлиять на индивидуальную программу лечения, что, безусловно, скажется на результатах как консервативного, так и хирургического лечения периферического атеросклероза.

**Ключевые слова:** адипонектин, дислипотеинемия, инсулин, ишемическая болезнь сердца.

## Adiponectin, dyslipoproteinemia, insulin: the relationship and impact on the risk of angina recurrence in men after myocardial revascularization

I. V. Dvoryashina<sup>1</sup>, T. V. Supryadkina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> The First City Clinical Hospital named after E. E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia

## Abstract

**Aim.** The aim of this study was to examine the relationship of adiponectin levels with other hormonal and metabolic parameters and their influence on the risk of early recurrent angina in patients with coronary artery disease after myocardial revascularization.

**Materials and methods.** The study included 101 patients with coronary artery disease (CAD), male from 35 to 65 years (mean age  $52,4 \pm 7,5$  years).

**Results.** All patients underwent surgery coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Patients were divided into three groups according to the level of adiponectin (tertiles). Independent associations with adiponectin levels hormonal and metabolic parameters were identified. The most significant negative correlation was identified between the levels of adiponectin and triglycerides ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,043$ ), levels of stimulated insulinemia ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ) and glucose level 120 min after loading ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,039$ ). Adiponectin was the only one factor associated with insulin resistance, which influenced the clinical outcome during the year after surgery.

**Conclusion.** *Definition of early predictors and markers of abdominal aortic calcification can significantly affect the individual treatment program that will certainly influence on the outcome of both conservative and surgical treatment of peripheral atherosclerosis.*

**Keywords:** *adiponectin, dyslipoproteinemia, insulin, coronary artery disease.*

В исследованиях последних лет проводится поиск потенциальных факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС). В рамках изучения новых граней этиопатогенеза большой интерес вызывает взаимосвязь метаболических, гормональных расстройств с развитием атеросклеротических заболеваний. Особое внимание уделяется адипонектину, одному из адипокинов, выполняющему, вероятно, роль связующего звена между висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистыми осложнениями. Как показали исследования, адипонектин обладает антиатерогенным, противовоспалительным и антидиабетогенным действием [1–3].

Активно изучается содержание этого белка в различных клинических ситуациях, связанных с атеросклеротическими заболеваниями, однако полученные данные носят противоречивый характер.

Результаты ряда клинических исследований последнего десятилетия большей частью свидетельствуют о возможном прогностическом значении гипoadипонектинемии в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. Однако в последние два года в исследованиях, в которых участвовали лица с доказанной ИБС, были получены противоположные результаты. В этих исследованиях высокий уровень адипонектина был сопряжен с более высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [8–10].

Неоднозначность результатов исследований побудила нас оценить влияние различных уровней адипонектина на клинические исходы у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) с учетом метаболических факторов, сопровождающих инсулинорезистентное состояние.

Авторы статьи поставили перед собой цель выявить особенности гормонально-метаболических нарушений при различных вариантах накопления и распределения жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца и оценить их влияние на риск развития осложнений и рецидивы заболевания после аортокоронарного шунтирования.

## Материалы и методы

Объектом исследования стала группа больных ИБС (мужчины,  $n = 101$ ) от 35 до 65 лет (средний возраст  $52,4 \pm 7,5$  лет). У большинства (87,5 %) имелось многососудистое поражение коронарных артерий. Всем больным была выполнена операция аортокоронарного шунтирования без искусствен-

ного кровообращения в ГБУЗ «Первая городская клиническая больница имени Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Критериями исключения являлись наличие сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, тяжелой застойной сердечной недостаточности. Больные были обследованы перед операцией, проведена оценка госпитальных осложнений и клинических исходов через год после операции.

Уровни липидов плазмы крови определялись в состоянии натощак до и через год после операции: уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). По формуле Фридвальда рассчитывали ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП),  $\text{ммоль/л} = \text{ОХ, ммоль/л} - \text{ХС ЛПВП, ммоль/л} - \text{ТГ, ммоль/л} \times 0,45$ . По формуле Климова А. Н. рассчитывали коэффициент атерогенности (КА),  $\text{усл. ед.} = (\text{ОХ, ммоль/л} - \text{ХС ЛПВП, ммоль/л}) / \text{ХС ЛПВП, ммоль/л}$ . Рассчитывалось соотношение  $\text{ТГ} / \text{ХС ЛПВП}$  [11].

Проводилось определение содержания глюкозы и инсулина в плазме крови при выполнении теста толерантности к глюкозе со стандартной пероральной глюкозной нагрузкой в количестве 75 г ( $n = 44$ ). В состоянии натощак и через 30, 60 и 120 мин. после приема глюкозной нагрузки в плазме определялись уровни глюкозы (ммоль/л) глюкозооксидазным методом и иммунореактивного инсулина (ИРИ, мЕД/мл) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы AccuBind™ Elisa (США). Проводилась оценка степени нарушения чувствительности тканей к инсулину с помощью расчетных показателей: индекса инсулинорезистентности НОМА (Matthews D., 1985), соотношения  $\text{инсулин}_{120} / \text{инсулин}_{0\text{аз}}$ .

Исследование уровней адипонектина плазмы (мкг/мл) проводилось в состоянии обследуемых натощак до операции ( $n = 78$ ) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы BioVendor (Чехия).

Для оценки степени выраженности и варианта накопления абдоминальной жировой ткани всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) с выполнением сканирования на уровне между 4-ым и 5-ым поясничными позвонками по методике L. Sjostrom [12] (томограф Sitec-2000i General Electric). Определялись площади ( $\text{см}^2$ ), занимаемые общей абдоминальной жировой тканью (ОАЖТ), висцеральной абдоминальной жировой тканью (ВЖТ), подкожной абдоминальной жировой тканью (ПЖТ), рассчитывалась доля площади

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных в группах сравнения.

Показатель	Тертили			p
	I (n=25)	II (n=27)	III (n=26)	
Адипонектин, мкг/мл	1,55 (1,34; 1,70)	2,00 (1,88; 2,12)	2,80 (2,65; 3,08)	
Возраст, годы	47,0* (39,0; 52,5)	51,5 (45,0; 58,0)	54,5** (46,0; 59,5)	0,000
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (26,6; 32,1)	30,5^ (26,7; 31,3)	24,3** (23,4; 26,5)	0,002
Функциональный класс стенокардии	3,10±0,07	3,08±0,08	3,06±0,06	0,761
Длительность ИБС, месяцы	28 (22–104)	26 (21–98)	24 (14–85)	0,682

Примечание: \* –  $p < 0,001$  к группе II, \*\* –  $p < 0,01$  к группе I, ^ –  $p < 0,01$  к группе ИБС.

ВЖТ от ОАЖТ, отношение ВЖТ/ПЖТ (коэффициент ВЖТ/ПЖТ).

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы SPSS 19.0 for Windows. Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применялся тест Шапиро – Уилка. Данные представлены как  $M \pm SD$  в случае нормального распределения и как Me (Q25; 75) при иных распределениях. Статистическую значимость различий определяли по парному и непарному t-критерию Стьюдента и критериям непараметрической статистики:  $\chi^2$ , Вилкоксона. При множественном сравнении использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (с процедурой Post Hoc парных сравнений с поправкой Бонферрони при равной дисперсии), тест Крускала – Уоллиса (для парных сравнений использовался критерий Манна – Уитни), анализ повторных измерений. Статистическая значимость присваивалась при значении  $p < 0,05$ . Проводился корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена. Использовался метод ROC-кривых (кривые операционной характеристики для диагностических тестов), по которым определяли точку разделения, чувствительность и специфичность предложенных тестов. Проводился логистический регрессионный анализ, для оценки значимости регрессионной модели использовался коэффициент score.

### Характеристика обследованных больных

Больные были разделены на тертили по содержанию адипонектина в крови: I тертиль – больные с самыми низкими уровнями (менее 1,76 мкг/мл,  $n = 25$ ), III тертиль – с самыми высокими уровнями (более 2,2 мкг/мл,  $n = 26$ ). II тертиль составили больные с промежуточными значениями (1,76–2,2 мкг/мл,  $n = 27$ ).

Группы не различались по продолжительности анамнеза ИБС и выраженности стенокардии (табл. 1). Больные в трех тертилях статистически значимо различались по возрасту. Самые высокие уровни адипонектина фиксировались у больных самой старшей возрастной группы.

### Результаты и обсуждение

Показатели индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у больных с самыми высокими показателями адипонектина находились в рамках нормальных величин. Группа с наиболее низкими показателями адипонектина отличалась самыми высокими показателями ИМТ и ОТ. Отмечена отрицательная корреляция концентрации адипонектина в крови с ИМТ и ОТ ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,008$  и  $r = -0,31$ ;  $p = 0,003$ ). По площади ВЖТ группы статистически значимо различались: наибольший показатель зафиксирован в группе пациентов с наименьшим содержанием адипонектина (I тертиль), во II тертиль отмечена тенденция к уменьшению показателя ВЖТ по сравнению с пациентами в I тертиль, и наименьший показатель ВЖТ определен у пациентов с наибольшим содержанием адипонектина (III тертиль). Подобная тенденция была выявлена в отношении ОАЖТ и ПЖТ. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией адипонектина в крови и площадью ВЖТ ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,046$ ). Различий в процентном содержании висцеральной жировой ткани между группами сравнения выявлено не было ( $p = 0,400$ ). Но у больных с наименьшими уровнями адипонектина имелась тенденция к увеличению процентного отношения ВЖТ.

Наиболее высокие показатели общего холестерина и ХС ЛПНП и самые низкие уровни ХС ЛПВП были отмечены у пациентов в I тертиль. В нашем исследовании мы применили расчет

**Таблица 2.** Результаты антропометрического исследования и компьютерной томографии у пациентов с различными концентрациями адипонектина.

Показатель	Тертили			H(2)	p
	I (n=25)	II (n=27)	III (n=26)		
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (26,6; 32,1)	30,5 <sup>^</sup> (26,7; 31,3)	24,3** (23,4; 26,5)	11,8	0,002
ОТ, см	109,0 (96,0; 112,0)	104,0 <sup>^</sup> (92,5; 112,0)	86,0** (79,5; 94,0)	12,09	0,002
ВЖТ, см <sup>2</sup>	227,5 (119,0; 286,0)	209,0 <sup>^^</sup> (145,0; 236,0)	98,0** (88,0; 136,0)	6,88	0,021
ПЖТ, см <sup>2</sup>	271,0 (157,0; 302,0)	271,0 <sup>^^</sup> (155,0; 296,0)	109,0** (96,0; 190,0)	7,29	0,026
ОАЖТ, см <sup>2</sup>	499,0 (312,0; 589,0)	480,0 <sup>^^</sup> (302,0; 570,0)	207,0** (184,5; 315,8)	7,46	0,024
ВЖТ, %	47,3 (45,3; 48,5)	46,6 (42,7; 48,0)	45,0 (40,7; 48,0)	1,83	0,400

Примечание: данные представлены в виде Me и интерквартильных рангов (Q<sub>25</sub> – Q<sub>75</sub>).

\* – p < 0,001 к группе II, \*\* – p < 0,01 к группе I, ^ – p < 0,01 к группе III, ^^ – p < 0,05 к группе III (парные сравнения с использованием критерия Манна – Уитни).

ОТ – окружность талии; ВЖТ – висцеральная абдоминальная жировая ткань; ПЖТ – подкожная абдоминальная жировая ткань; ОАЖТ – общая абдоминальная жировая ткань.

**Таблица 3.** Показатели содержания липидов у пациентов исследуемой группы с различными концентрациями адипонектина в плазме крови (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)).

Показатель	I тертиль (n = 25)	II тертиль (n = 27)	III тертиль (n = 26)	p
ОХ, ммоль/л	5,9 (5,2; 6,1)	5,8 (5,01; 6,5)	5,3* (4,9; 5,7)	0,008
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,9; 3,3)	2,1 (1,4; 3,0)	1,5* (1,2; 1,8)	0,000
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,6)	3,8 (3,3; 4,1)	3,7** (3,2; 3,8)	0,010
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,7; 1,0)	0,137
ТГ/ХС ЛПВП, ед.	2,59 (2,3; 4,5)	2,55 (1,7; 4,0)	1,5* (1,33; 2,21)	0,001
КА, ед.	7,01 (5,01; 7,50)	5,77 <sup>^</sup> (4,44; 7,42)	4,66** (4,11; 6,67)	0,030

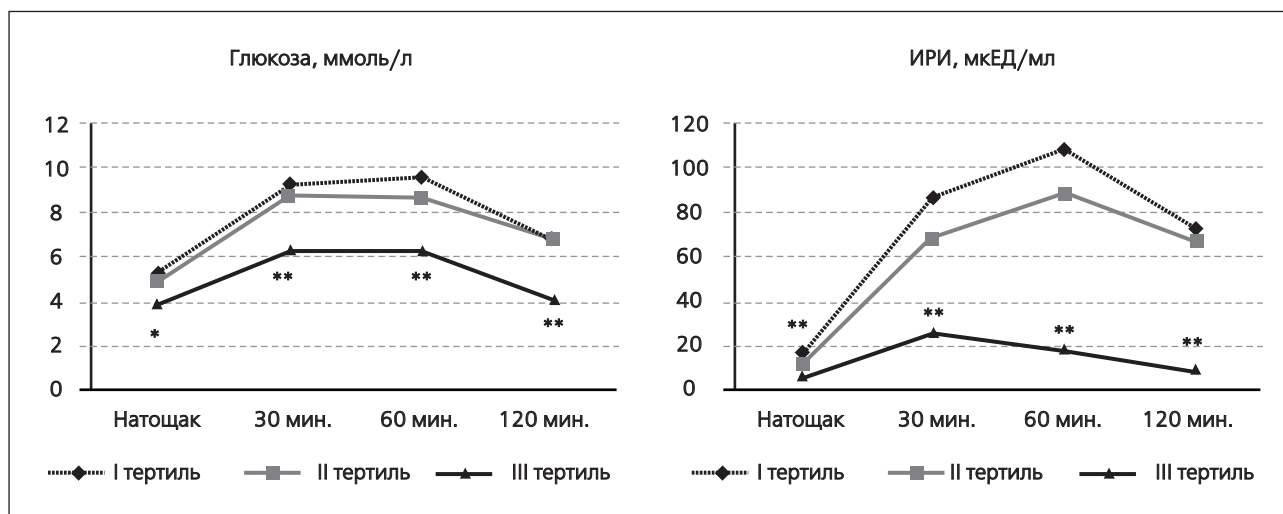
Примечание: \* – p < 0,01 к группе II и III, \*\* – p < 0,05 к группе II и III, ^ – p < 0,05 к группе I (парные сравнения с использованием критерия Манна – Уитни).

ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

соотношения уровня триглицеридов к уровню ХСЛПВП. По данным ряда авторов данный показатель признается одним из лучших маркеров инсулинорезистентности, «точкой разделения» считается уровень 1,32 усл. ед. [11]. Величины отношения, превышающие 1,32 усл. ед., ассоциированы с большинством метаболических факторов, сопровождающих инсулинорезистентность. При исследовании липидного спектра было выявлено, что у больных с самыми низкими концентрациями адипонектина определялись самые высокие уровни ТГ и ТГ/ХСЛПВП, что является ожидаемым как

ситуация, отражающая инсулинорезистентность. Величина соотношения ТГ/ХСЛПВП у больных в I и II тертилях была значимо выше, чем у больных в III тертилях, но даже у последних она превысила дискриминационный показатель (1,32 ммоль/л), что позволяет говорить об имеющейся в той или иной степени выраженности инсулинорезистентности у больных всех трех групп. Отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина и уровнем триглицеридов выявлена также в ряде исследований, в частности в исследовании AtheroGene (r = -0,22), British Regional Heart Study

**Рисунок 1.** Динамика уровней глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) при проведении глюкозотолерантного теста у больных в трех тертилях по уровню адипонектина.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  в I тертили.

(BRHS) ( $r = -0,25$ ) [13]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли данных о выявленной взаимосвязи между уровнем адипонектина и соотношением ТГ/ХС ЛПВП.

У больных с самыми высокими уровнями адипонектина определялись нормальные показатели гликемии натощак и после нагрузки, а также возврат постнагрузочных уровней инсулина к базальным в ходе глюкозотолерантного теста по сравнению с больными, вошедшими в I и II тертили, у которых выявлялась значимая стимулированная гиперинсулинемия (рис. 1).

Были выявлены отрицательные связи между уровнем адипонектина и инсулина в состоянии натощак ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,000$ ) и между уровнем адипонектина и уровнями глюкозы, инсулина после нагрузки глюкозой ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,003$  и  $r = -0,51$ ;  $p = 0,002$ ).

Вполне вероятно, что выявленные корреляции содержания в крови адипонектина с метаболическими параметрами отражают взаимосвязь низких концентраций данного адипокина прежде всего с ожирением. С другой стороны, не исключено, что содержание адипонектина может быть независимым образом связано с метаболическими параметрами. Для выявления независимых связей концентраций адипонектина с метаболическими параметрами были рассчитаны частные корреляции с контролем по ИМТ и по возрасту.

Выяснилось, что после выравнивания по ИМТ статистически значимая, хотя и менее сильная корреляция сохранилась только между концентрациями в крови адипонектина и триглицеридов ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,033$ ), уровнями базальной инсулинемии ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,04$ ), уровнями стимулированной инсулинемии ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,011$ ) и уровнем глюкозы через 120 мин. после нагрузки ( $r = -0,43$ ;

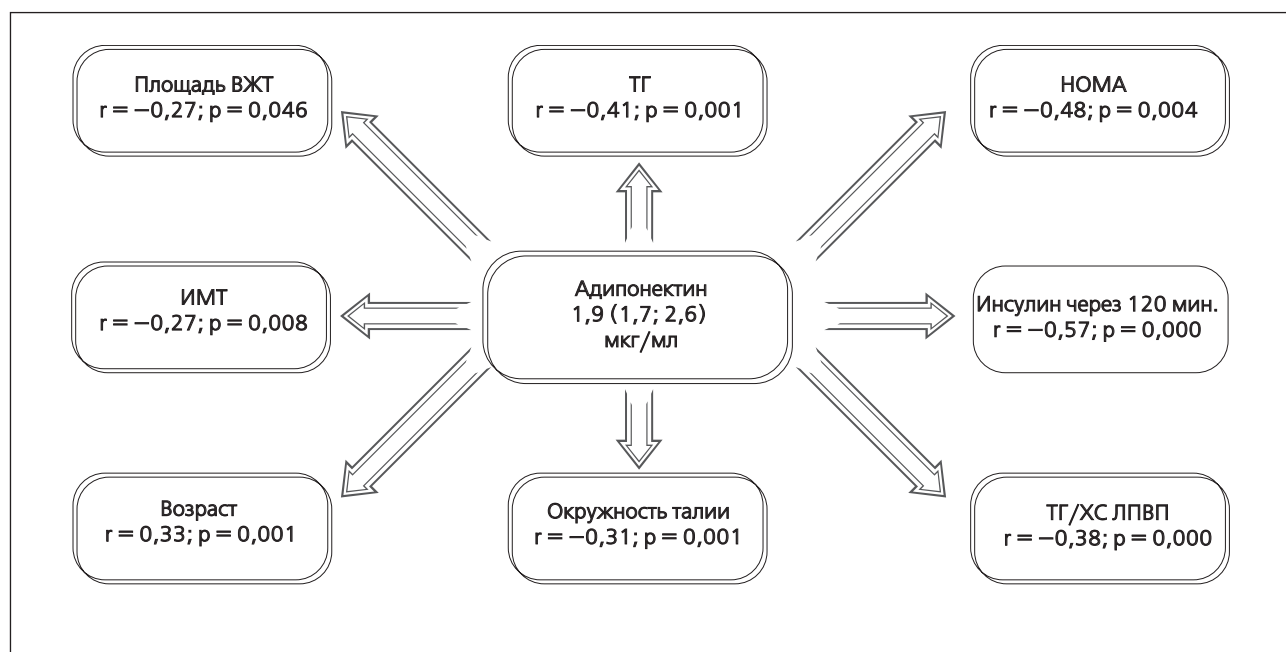
$p = 0,01$ ). После выравнивания по ИМТ и возрасту статистически значимая корреляция сохранилась только между концентрациями в крови адипонектина и триглицеридов ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,043$ ), уровнем стимулированной инсулинемии ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ) и уровнем глюкозы через 120 мин. после нагрузки ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,039$ ).

Мы проанализировали особенности поражения коронарного русла у пациентов с различными показателями ИМТ. Выявлено, что протяженные стенозы коронарных артерий (более 20 мм) значимо чаще встречались у больных с ожирением ( $\chi^2 = 27,7$ ;  $p = 0,000$ ). При корреляционном анализе выявлены положительная корреляционная связь между частотой протяженных стенозов коронарных артерий и ИМТ ( $r_s = 0,427$ ;  $p = 0,000$ ), площадью висцеральной жировой ткани ( $r_s = 0,423$ ;  $p = 0,002$ ), величиной соотношения инсулин ч/з 120/инсулин-базальный ( $r_s = 0,341$ ;  $p = 0,041$ ) и отрицательная корреляционная связь между уровнем адипонектина и частотой протяженных стенозов ( $r_s = -0,276$ ;  $p = 0,008$ ).

В нашем исследовании через год после операции рецидив стенокардии развился у 17 больных (16,9%). У больных с симптомами стенокардии через год после операции выявлены более низкие концентрации адипонектина ( $1,75 \pm 0,30$  мкг/мл) в отличие от больных без стенокардии ( $2,23 \pm 0,89$  мкг/мл), и эти различия достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,021$ ). Выявлена слабая отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина и рецидивом стенокардии через год после операции ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,020$ ).

Методом логистической регрессии выявлены независимые факторы, выступающие в качестве предикторов рецидива стенокардии через год: пле-

**Рисунок 2.** Корреляционные связи уровня адипонектина с показателями углеводного и липидного обмена, томографическими маркерами абдоминального ожирения.



Примечание: ВЖТ – висцеральная абдоминальная жировая ткань; ИМТ – индекс массы тела; ТГ – триглицериды; НОМА – The Homeostatic Model Assessment; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

че-лодыжечный индекс (score 9,433,  $p = 0,002$ ), индекс массы миокарда левого желудочка, определенный через год после операции (score 6,063,  $p = 0,014$ ), уровень адипонектина (score 4,578,  $p = 0,031$ ) и уровень ХС ЛПВП (score 8,135  $p = 0,004$ ) (score 24,813,  $p = 0,000$  для четырех факторов).

Построена кривая операционной характеристики (ROC) – для адипонектина площадь под кривой составила  $0,783 \pm 0,040$  (95 % ДИ 0,651–1,054),  $p = 0,020$ . За точку разделения принято значение 2 мкг/мл, при котором чувствительность 50 %, специфичность 83 %. Отношение шансов в развитии рецидива стенокардии после операции ревазуляризации для нижней и средней тертилей адипонектина составило 14,9 (95 % ДИ: 1,87–119,2,  $p = 0,001$ ). Таким образом, в нашем исследовании было выявлено, что более низкие уровни адипонектина ассоциируются с гормонально-метаболическими расстройствами, ассоциированными с инсулинорезистентным состоянием (рис. 2).

Самые сильные отрицательные корреляционные связи были выявлены с уровнями стимулированного инсулина и расчетным индексом инсулинорезистентности НОМА (The Homeostatic Model Assessment), единственная положительная корреляционная связь была выявлена между адипонектином и возрастом, что позволяет обсуждать роль адипонектина как белка долголетия – такой термин был предложен некоторыми авторами.

## Заключение

В нашем исследовании такие классические факторы, как абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия, сниженные уровни ХС ЛПВП, ассоциированные с инсулинорезистентным состоянием, не проявили самостоятельного предикторного значения в плане риска развития ранних рецидивов стенокардии.

Развитие рецидива стенокардии после операции обусловили такие факторы, как прогрессирование гипертрофии левого желудочка, высокий уровень ХС ЛПВП, наличие признаков периферического атеросклероза и низкий уровень адипонектина. Адипонектин оказался единственным фактором, ассоциированным с инсулинорезистентностью, оказавшим влияние на клинический исход в течение года после операции. Гормонально-метаболические нарушения, столь тесно взаимосвязанные с гипoadипонектинемией, возможно, являются факторами, способствующими развитию диффузных атеросклеротических поражений коронарного русла, но не являются факторами риска развития ранних рецидивов стенокардии.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Berg AH, Scherer PA. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96:939-49.
2. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2007;74:11-8.
3. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 2007;380:24-30.
4. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V. 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.
5. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation.* 2005;111:747-53.
6. Pischon T, Girman C, Hotamisligil GS. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291:1730-7.
7. Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J.* 2007;15:750-7.
8. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4277-86.
9. Schnabel R, Messow CM, Lubos E. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene Study. *Eur Heart J.* 2008;29:649-57.
10. Shaw JE, Zimmet PZ, George K. Metabolic syndrome - do we need a new definition. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2005;3:191-3.
11. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139:802-9.
12. Sjostrom CD, Lissner L, Sjostrom L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. *Swedish Obese Subjects.* *Obes Res.* 1997;5:519-30.
13. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N. Adiponectin and Coronary Heart Disease: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation.* 2006;114(7):623-9.