



# Вероятностный калькулятор прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением

**Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А.\*, Шенкова Н.Н. Осипова Е.С.**

НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
Кемерово, Россия

ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия.

## **Авторы:**

**Чумакова Галина Александровна**, д.м.н., профессор ФУВ и ППС Алтайского медицинского университета, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), Барнаул, Кемерово, Россия;

**Веселовская Надежда Григорьевна**, д.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера, Барнаул, Кемерово, Россия;

**Шенкова Наталья Николаевна**, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия;

**Осипова Елена Сергеевна**, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия.

## **Резюме**

### **Цель**

*Создать вероятностный калькулятор для прогнозирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением.*

### **Материал и методы**

*В исследование включены 85 мужчин, 39–65 лет (средний возраст —  $47,68 \pm 6,65$ ) с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Пациенты имели общее ожирение I–III степеней, индекс массы тела —  $36,23 \pm 4,31$  кг/м<sup>2</sup> и висцеральное ожирение по показателю толщины эпикардиальной жировой ткани  $\geq 7$  мм. В результате проведения коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий были выделены 2 группы сравнения: Группа I (n=35) — пациенты с наличием коронарного атеросклероза, Группу II (n=50) — пациенты с отсутствием коронарного атеросклероза.*

## Результаты

Потенциальными предикторами риска коронарного атеросклероза в результате сравнения двух групп стали: наличие артериальной гипертонии, углеводных нарушений, триглицериды, лептин, адипонектин и С-реактивный белок. В результате регрессионного анализа с оптимальным шкалированием каждому предиктору присвоены коэффициенты важности. Величина верных классификаций в результате логистической регрессии составила 79,1%, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

## Заключение

Созданная шкала позволяет оценить риск коронарного атеросклероза при отсутствии клиники заболевания, что является важным в рамках своевременных профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования заболевания.

## Ключевые слова

Висцеральное ожирение, коронарный риск, шкала.

## The probabilistic calculator for prediction of coronary atherosclerosis risk in patients with obesity

Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Shenkova N.N., Osipova E.S.

Scientific Institution «Institute for Complex Problems of Cardiovascular Disease,» Kemerovo, Russia

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

### Autors:

**Galina A. Chumakova**, MD, professor of Postgraduate Medical Faculty, Altai Medical University, leading researcher at the Department of multifocal atherosclerosis, Institute for Complex Problems of cardiovascular disease; Barnaul, Kemerovo, Russia

**Nadezhda G. Veselovskaya**, PhD, senior researcher at the Research Institute of the Department of multifocal atherosclerosis, cardiologist at Altai Regional Cardiology Clinic, Barnaul, Kemerovo, Russia

**Natalia N. Shenkova**, Ph.D student of the Department of hospital and outpatient therapy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

**Elena S. Osipova**, Ph. D. student of the Department of hospital and outpatient therapy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

## Summary

### Objective

To create a method of coronary atherosclerosis prediction in patients with obesity.

### Material and methods

This study involved 85 men, 39–65 years (average age of 47,68±6,65 years) with absence of clinical manifestations of coronary heart disease and atherosclerosis of other localizations. Patients had the obesity of the I–III degree, BMI 36,23±4,31 kg/m<sup>2</sup> and visceral obesity in case of epicardial fat tissue thickness >7 mm. 2 groups of comparison were identified according with the performed coronary angiography or multislice spiral computer tomography of coronary arteries. Group I (n=35) included patients with existence of coronary atherosclerosis, Group II (n=50) included patients with absence of coronary atherosclerosis.

### Results

As the result of comparison of two groups of an arterial hypertension the existence of carbohydrate violations, triglycerides, leptin, adiponectin and C-reactive protein have been identified as possible predictors of coronary atherosclerosis risk. Each predictor received its coefficient of importance after the regression analysis with optimal scaling importance. The size of right classifications as a result of logistic regression was 79,1% that indicates a good predictive ability of this regression model.

## Conclusion

The created scale allows to estimate risk of coronary atherosclerosis in the absence of disease clinical manifestations, that is important in terms of well-timed preventive actions and the prevention of the disease progression.

## Keywords

visceral obesity, coronary risk, scale

## Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	СРБ	— С-реактивный белок
АпоА1	— аполипопротеин А1	ТГ	— триглицериды
АпоВ	— аполипопротеин В	тЭЖТ	— толщина эпикардальной жировой ткани
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФР	— фактор (ы) риска
ИМТ	— индекс массы тела	ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухоли $\alpha$
ИЛ-6	— интерлейкин-6	ХС ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
КА	— коронарные артерии	ХС ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
КАГ	— коронароангиография	ЭхоКГ	— эхокардиография
ЛП <sub>a</sub>	— липопротеин (a)	PROCAM	— Prospective Cardiovascular Munster Study
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография	ROC	— receiver operating characteristic
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе	SCORE	— Systematic Coronary Risk Evaluation
ОХС	— общий холестерин		
СД-2	— Сахарный диабет 2 типа		
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения		

Доказано, что важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ожирением принадлежит нейрогуморальной активности висцерального жира, в т. ч. и эпикардального жирового депо [1, 2]. В связи с этим формирование групп пациентов высокого коронарного риска с учетом наличия ожирения, прежде всего висцерального, позволит своевременно планировать, и проводить профилактические мероприятия с целью предупреждения ССО.

Несмотря на это, шкалы для стратификации коронарного риска, которые применяются в настоящее время — Framingham, PROCAM, SCORE, не учитывают основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение с сердечно-сосудистыми осложнениями [3–7].

**Цель исследования** — создать вероятностный калькулятор для прогнозирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением.

## Материалы и методы

В исследование были включены 85 мужчин, 38–65 лет (средний возраст 47,68±6,65) с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Все пациенты имели общее ожирение I–III степеней, индекс массы тела (ИМТ) 36,23±4,31 кг/м<sup>2</sup> и висцеральное

ожирение по показателю толщины эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) ≥7 мм. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и пациенты с плохой визуализацией на эхокардиографии (ЭхоКГ).

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). При ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> диагностировалось общее ожирение. У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП/ЛНП), глюкозы. Определение липопротеина а (Лп (a)), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (Апо А1) проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Уровень лептина, адипонектина и резистина, а также концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы BioSource, Бельгия). С-реактивный белок (СРБ) определяли высокочувствительным методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Эпикардальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной ЭхоКГ в В-режиме на аппа-

рате Vivid 5 (General Electrics, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. тЭЖТ измерялась за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярно фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [8,9]. Для оценки субклинического коронарного атеросклероза проводилась селективная коронароангиография (КАГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий (КА) на томографе Aquilion -64 «Toshiba» (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA.

По результатам КАГ или МСКТ были выделены 2 группы сравнения пациентов с эпикардиальным ожирением: группу I (n=35) составили пациенты с наличием признаков коронарного атеросклероза, группу II (n=50) — пациенты с отсутствием признаков коронарного атеросклероза.

### Статистический анализ

При статистическом анализе использовали статистические пакеты STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Deskриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее, а  $SD$  — стандартное отклонение, при нормальном распределении признака, и как  $Med$  (ВКв; НКв) при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы:  $t$ -критерий Стьюдента или  $U$ -критерий Манна-Уитни. Для создания шкалы прогнозирования коронарного атеросклероза в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием — Regression with Optimal Scaling (CATREG), которая реализована в статистической программе SPSS.

### Результаты

С целью анализа взаимосвязи коронарного атеросклероза с предполагаемыми предикторами предварительно был проведен сравнительный анализ

двух групп сравнения: группы I (n=35) и группы II (n=50) по основным и дополнительным метаболическим, нейрогуморальным факторами риска (ФР) и маркерам сосудистого воспаления, которые анализировались у пациентов в настоящем исследовании.

Был определен набор показателей, имевших статистическую связь с зависимой переменной — наличие коронарного атеросклероза, и сформирован список переменных для регрессионного анализа.

Таким образом, в число потенциальных предикторов вошли: наличие артериальной гипертонии (АГ), наличие углеводных нарушений — гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ТГ, лептин, адипонектин и СРБ. Для определения пороговых значений количественных предикторов и редукции интервальных переменных в категориальные был выполнен ROC-анализ.

Для ТГ оптимальной точкой отсечения было значение 1,8 мм/л (чувствительность 72%, специфичность 66,7%), для лептина 12,8 нг/мл (чувствительность 80%, специфичность 64%).

Для адипонектина точкой отсечения стало значение 10 мкм/мл (чувствительность 84%, специфичность 45%), для СРБ 5 мг/мл (чувствительность 64%, специфичность 76%).

После получения пороговых точек отсечения был проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости предикторов. Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы. Для каждого из 6 включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел (таблица 1).

Таким образом, была создана шкала как таковая (таблица 1). Анализ адекватности полученной регрессионной модели был проведен с помощью бинарной логистической регрессии. Величина верных классификаций составила 79,1%, что является высоким показателем, и говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

С помощью полученного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия субклинического коронарного атеросклероза для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рис. 1.

Таблица 1

## Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов коронарного атеросклероза

Предикторы	Значение порогов отсечения	Стандартизованные коэффициенты		Стат. знач., р	Кoeff. частной корреляции	Кoeff. важности	Баллы
		Бета	Стандартная ошибка				
ТГ	≥1,8	0,262	0,105	0,015	0,314	0,234	+23
Лептин	≥12,8	0,240	0,147	0,107	0,213	0,246	+25
Адипонектин	≤10,0	0,060	0,087	0,493	0,063	0,043	+4
СРБ	≥5,0	0,233	0,128	0,074	0,251	0,222	+22
АГ	Есть	0,189	0,089	0,039	0,233	0,126	+13
Углеводные нарушения	Есть	0,236	0,102	0,024	0,278	0,129	+13

Примечание: Бета-коэффициент отражает суммарный вклад предиктора в значение отклика; коэффициент частной корреляции отражает самостоятельный вклад предиктора в значение отклика.

Таблица 2

## Интерфейс программного модуля для прогноза субклинического коронарного атеросклероза

А	В	С	Д	Е	Г	Н	І	Ј	К	М
Предикторы	ТГ	лептин	адипонектин	СРБ	АГ	НТГ	А0-4,607	В 0,075	Сумма баллов	Р (%)
Точки отсечения	≥1,8	≥12,8	≤10,0	≥5	1 (0)	1 (0)				
Весовые баллы	23	25	4	22	13	13				
Данные конкретного пациента										

Примечания: 1. В ячейки данные ФР конкретного пациента;

2. В ячейке с адресом «М» автоматически отразится расчетное значение вероятности (%) наличия коронарного атеросклероза.

Оптимальный порог отсечения суммы баллов (cut-off value), по результатам ROC-анализа, позволяющий разделить больных на 2 группы, соответствовал значению 58 баллов. Таким образом, при наличии вероятности коронарного атеросклероза ≥40 %, риск его может быть отнесен к градации высокого (рис. 1).

Для удобства и простоты практического применения предлагаемого рискметра был создан вероятностный калькулятор в системе MS Excel, MS Office 2010 (таблица 2).

В полученный калькулятор встроены полученные данные логистической регрессии. В данный калькулятор вносятся числовые характеристики анализируемых критериев прогноза у конкретного пациента, а искомая величина прогнозируемого риска отображается в числовом выражении в процентах автоматически (в таблице ячейка «М»).

## Обсуждение

В представленном исследовании коронарный атеросклероз у бессимптомных пациентов с вис-

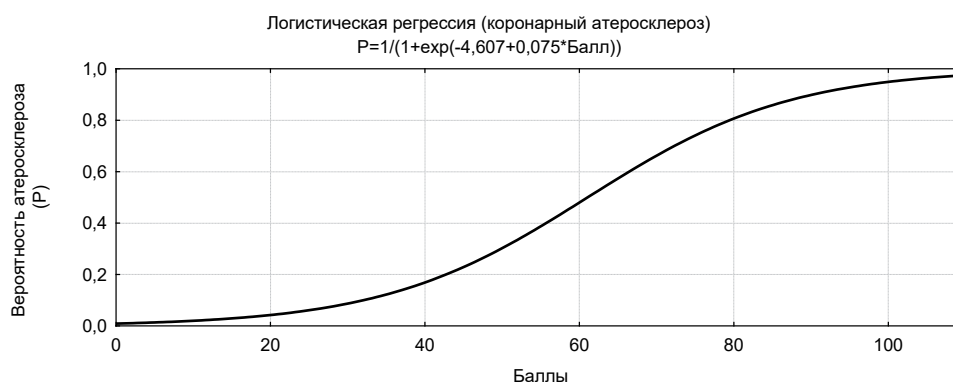


Рис. 1. Уравнение и график функции логистической регрессии, отражающий зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов.

церальным ожирением был верифицирован у 35 (41%) пациентов. В других исследованиях было выявлено, что в группе с морбидным ожирением и ИМТ $\geq$ 40 кг/м<sup>2</sup> без клиники ишемической болезни сердца (ИБС) (средний возраст 50,4 $\pm$ 10,0 лет, ИМТ 43,8 $\pm$ 4,8 кг/м<sup>2</sup>) у 61% были диагностированы стенозы хотя бы одной КА [10]. В другом исследовании, проведенном среди латиноамериканцев, 88,7% участников которого имели ожирение и 53,2% метаболический синдром, в 34,8% случаев были выявлены признаки атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования [11]. У пациентов с метаболическим синдромом, диагностированного по классификации АТР III и без клиники ИБС, признаки субклинического коронарного атеросклероза при оценке кальциноза КА были выявлены в 24,7% случаев [12].

В одном из российских исследований у пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте 30–55 лет атеросклеротические бляшки в общих и внутренних сонных артериях были обнаружены у 35% пациентов [13].

Предикторами коронарного атеросклероза, которые можно использовать для прогнозирования риска, в настоящем исследовании стали: наличие АГ, наличие углеводных нарушений — гипергликемия натощак или НТГ, ТГ, лептин, адипонектин и СРБ.

В одном из исследований у молодых людей уровень СРБ коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях [14]. Ранее была выявлена связь СРБ с атеросклеротическим поражением как КА, так и других периферических артерий [15]. Ранее было доказано, что СРБ и окисленные ХС ЛНП непосредственно связаны с воспалительным повреждением артерий при ИБС [16]. В другом исследовании провоспалительный маркер ИЛ-6 ассоциировался с кальцинозом КА [17]. Уровень лептина также ассоциировался с кальцинозом КА независимо от веса и других ФР, что доказывает проатерогенную роль лептина [18]. Известно, что СРБ является одним из основных маркеров хронического воспаления, и непосредственно участвует в прогрессировании атеросклероза КА [19]. В одном из исследований отмечено, что висцеральная жировая ткань стимулирует синтез СРБ [20].

У пациентов с ИБС и низким уровнем адипонектина выявляются более выраженные атеросклеротические изменения КА по данным КАГ, чем у больных с высокими его концентрациями [21]. Низкие концентрации адипонектина в сочетании с высокими

ми концентрациями ИЛ-6 у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, ассоциировались с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а самый высокий риск развития СД-2 и ИБС наблюдаются у пациентов с сочетанием низких концентрацией адипонектина с низким уровнем ХС ЛВП [22]. Низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью кальцинозом КА и бессимптомными стенозами, выявленными ангиографически у пациентов с СД-2 и без него [23].

## Заключение

Исследование нейрогуморальной и провоспалительной активности висцеральной жировой ткани доказало связь этих факторов с коронарным атеросклерозом, в то же время степень висцерального ожирения, а также адипокины и провоспалительные маркеры не входят ни в одну шкалу оценки коронарного риска, что существенно снижает точность оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

Созданный авторами вероятностный калькулятор прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением, позволяет учитывать основные патогенетические механизмы связывающие ожирение и коронарный атеросклероз. Анализ ТГ, лептина, адипонектина, СРБ, наличие АГ и углеводных нарушений у конкретного пациента с висцеральным ожирением позволяет с вероятностью 79,1% прогнозировать наличие или отсутствие субклинического коронарного атеросклероза, что является особенно важным для назначения ранних профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования заболевания.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19 (4): 547–66.
2. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. Features of morphology, structure and function of heart at obesity. *Russian Cardiology J.* 2012;4:93–9. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический ж.* 2012;4:93–9).
3. Assmann G, Cullen P, Schult H. The Munster Heart Study (PROCAM) *Eur Heart J.* 1998;19 (Suppl A): 2–11.

4. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267–70.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al Estimation of ten-year risk cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987–1003.
6. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ*. 2001;323: 75–81.
7. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31: 817–22.
8. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:817–22.
9. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:1311–9.
10. Lubanski MS, Vanhecke TE, Chinnaiyan KM. Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients. *Heart Int*. 2010; 5 (2): 15–9.
11. Laing ST, Smulevitz B, Vatcheva KP, et al. High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Ultrasound among Mexican Americans: Discordance with 10-Year Risk Assessment using the Framingham Risk Score. *Echocardiography*. 2012;11: 56–8.
12. Hunt ME, O'Malley PG, Feuerstein I, et al. The relationship between the 'metabolic score' and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. *Coron Artery Dis*. 2003;14 (4): 317–22.
13. Belyaeva OD, Mandal V, Ananeva NI. Carotid artery intima-media wall thickness as early marker atherosclerosis at patient with abdominal obesity. *Arterial hypertension*. 2008;14 (1): 71–6. Russian (Беляева О.Д., Мандал В., Ананьева Н.И. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2008;14 (1): 71–6).
14. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1. *Diabetes Care*. 2002; 25 (8); 1432–8.
15. Panugova EV, Alexandrova EN, Nasonov EL. Atherosclerotic defeat of vessels at patients with the stable coronary heart disease: communication with C-reactiv protein. *Kardiologia*. 2009;49 (4): 40–5. Russian (Панюгова Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком. *Кардиология*. 2009;49 (4): 40–5).
16. Alekperov EZ, Nadzhafov RN. Modern concepts about an inflammation role at atherosclerosis. *Kardiologia*. 2010;50 (6): 88–91. Russian (Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*. 2010;50 (6): 88–91).
17. Saremi A, Anderson RJ, Luo P, et al. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). *Atherosclerosis*. 2009;203 (2): 610–14.
18. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clinical Endocrinol & Metabol*. 2004;89 (8): 3872–8.
19. Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA, et al Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17 (5): 460–7.
20. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107 (5): 671–4.
21. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *JACC*. 2006;48:1155–62.
22. Gnaćńska M, Matgorzewicz S, Lysiak-Szydtowska W, et al. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2010;61: 36–41.
23. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;11: 747–53.