

## Adiponectin in Acute Coronary Syndrome The National Cardiovascular Center "Harapan Kita" Study

Bagus Ari Pradnyana DS, Nani Hersunarti, Santoso Karo Karo

**Objective.** The association of hypoadiponectinemia and the development of obesity-related condition, including dislipidemia and coronary heart disease (CHD) has been known. The results of some studies on hypoadiponectinemia as a predictor of coronary artery disease is still controversial. The aim of this study is to examine whether the hypoadiponectinemia can be used as a predictor of total MACE among patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Patients and methods.** This a cohort study recruits 80 patients with Acute Coronary Syndrome in Emergency Department of National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta. They were followed for a median follow-up of 81.48 days; the end points are re-infarct, recurrent ischemia, heart failure and all causes of mortality. The mean age is  $54.51 \pm 9.02$  year. Sixty-three patient is male (78.8%) and 17 is female (21.3%). The mean total cholesterol is  $202.14 \pm 45.10$  mg/dl, mean HDL is  $36.75 \pm 13.56$  mg/dl, mean LDL is  $125.42 \pm 39.26$  mg/dl and mean triglycerides is  $182.61 \pm 104.40$  mg/dl. The most common risk factors are hypertension (51,3%) and smoker (53,8%). The mean adiponectin level is  $8.15 \pm 3.67$  ug/ml. On multivariate analysis, hypoadiponectinemia ( $< 5.34$  ug/ml) tends to associates with total MACE, though statistically insignificant, with RR of 4.33 (95% CI: 0.86 – 21.8; P = 0.075).

**Conclusions.** These results suggest that hypoadiponectinemia is not significantly associates with total MACE in those ACS patients.

(J Kardiol Ind 2007;28:431-437)

**Keywords :** *adiponectin, obesity, acute coronary syndrome.*

Department of Cardiology and  
Vascular Medicine, Faculty of  
Medicine, University of Indonesia  
National Cardiovascular Center,  
Jakarta

## Adiponektin Pada Sindrom Koroner Akut Studi di Pusat Jantung Nasional "Harapan Kita"

Bagus Ari Pradnyana DS, Nani Hersunarti, Santoso Karo Karo

**Latar Belakang.** Hubungan antara hipoadiponektinemia dan perkembangan kelainan yang diakibatkan oleh obesitas, termasuk dislipidemia dan penyakit jantung koroner telah lama diketahui. Namun berbagai studi untuk melihat hubungan antara hipoadiponektinemia sebagai prediktor kejadian penyakit jantung koroner masih kontroversial. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah hipoadiponektinemia dapat digunakan sebagai prediktor dari total *Major Adverse Cardiac Event* (MACE) pada pasien dengan Sindrom Koroner Akut.

**Metoda dan Hasil.** Penelitian kohort ini menggunakan 80 pasien Sindrom Koroner Akut di Unit Gawat Darurat Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (median *follow-up* 81.48 hari), *end-point* dari penelitian ini adalah reinfark, iskemia berulang, gagal jantung dan kematian. Usia rerata sampel penelitian  $54.51 \pm 9.02$  tahun. Enam puluh tiga pasien adalah laki-laki (78.8%) dan 17 adalah wanita (21.3%). Total kolesterol rerata adalah  $202.14 \pm 45.10$  mg/dl, rerata HDL adalah  $36.75 \pm 13.56$  mg/dl, rerata LDL adalah  $125.42 \pm 39.26$  mg/dl, dan rerata triglyserida adalah  $182.61 \pm 104.40$  mg/dl. Faktor risiko yang paling banyak adalah hipertensi (51,3%) dan merokok (53,8%). Rerata kadar adiponektin adalah  $8.15 \pm 3.67$  ug/ml. Pada analisis multivariat, hipoadiponektinemia ( $< 5.34$  ug/ml) menunjukkan kecenderungan berhubungan dengan total MACE, walaupun secara statistik tidak signifikan, dengan RR 4.33 (95% CI: 0.86 – 21.8; P = 0.075).

**Kesimpulan.** Penelitian ini menunjukkan bahwa, hipoadiponektinemia tidak berhubungan secara signifikan dengan total MACE pada pasien Sindrom Koroner Akut tersebut.

**Kata Kunci:** *adiponektin, obesitas, sindroma koroner akut*

Seperti diketahui, Sindrom Metabolik (SM) merupakan faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK). Sindrom ini amat berkorelasi dengan Resistensi Insulin

(RI). Di Amerika prevalensi SM mencapai 24% pada populasi dewasa, dan meningkat menjadi 44% pada usia lebih dari 50 tahun.<sup>1</sup> Beberapa penelitian prospektif menunjukkan korelasi yang bermakna antara peningkatan konsentrasi plasma insulin pada RI dengan kejadian PJK pada subyek laki-laki.<sup>2,3</sup>

Obesitas berkorelasi dengan peningkatan risiko PJK dan kematian kardiovaskular, setelah faktor-faktor risiko lain seperti umur, jenis kelamin dan diabetes mellitus (DM).<sup>4</sup> Pada *Finnish Study* yang meliputi 11.136 laki-laki dan perempuan dan diikuti selama 15 tahun, indeks massa tubuh (IMT) dinyatakan sebagai faktor risiko PJK. Peningkatan angka kematian ini diperantarai oleh faktor-faktor risiko konvensional lainnya, yaitu hipertensi dan dislipidemia yang sering menyertai obesitas.<sup>5</sup>

---

Dari Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular  
Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta

**Alamat korespondensi:**

Dr. Bagus Ari Pradnyana DS  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas  
Kedokteran, Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional, Harapan  
Kita, Jakarta

Adiponektin adalah suatu protein plasma terdiri dari rangkaian 244 asam amino. Protein ini dihasilkan hanya oleh jaringan adiposa, berperan dalam regulasi gula darah dan metabolisme lipid.<sup>6,7</sup> Adiponektin berperan sebagai faktor anti-diabetik, anti-inflamasi dan anti-aterogenik endogen yang bersifat protektif terhadap resistensi insulin dan makroangiopati. Kadar adiponektin sirkulasi berkorelasi positif dengan sensitivitas insulin. Konsentrasi adiponektin tersirkulasi yang rendah dihubungkan dengan beberapa komponen sindrom metabolik, termasuk distribusi lemak intra-abdominal, hiperlipidemia, HDL rendah dan resistensi insulin/DM tipe 2.<sup>8</sup>

Penelitian yang kami lakukan bertujuan untuk menilai kadar Adiponektin pada pasien SKA, dan menentukan pada pasien SKA semakin rendah kadar Adiponektin risiko mortalitas dan morbiditas semakin tinggi.

## Subyek dan Metoda

Penelitian ini bersifat kohort prospektif, dilakukan di Unit Gawat Darurat Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (UGD-PJNHK), Jakarta, antara bulan Maret – Agustus 2006. Populasi yang diteliti adalah 75 pasien SKA yang masuk dan dirawat di PJNHK serta memenuhi kriteria penelitian.

### Kriteria Inklusi

- a) Penderita SKA yang masuk ke UGD dan dirawat di PJNHK
- b) Bersedia menjalani pemeriksaan darah serta mengisi dan menandatangani formulir persetujuan

### Kriteria Eksklusi

- a) Pasien infark miokard akut (IMA) dengan komplikasi stroke, penyakit ginjal akut, dan penyakit ginjal kronis, penyakit hati akut dan kronis.
- b) Pasien yang mengidap infeksi dan/atau sepsis, misalnya infeksi saluran nafas, saluran cerna, saluran kemih dan ginjal yang ditegakkan dengan gejala klinis.
- c) Penderita yang sedang mengidap keganasan, diagnosis ditegakkan dengan gejala klinis dan radiologis.

Pengamatan dilakukan selama perawatan di

rumah sakit dan sampai 90 hari sejak penderita datang ke PJNHK. Hal – hal yang dicatat adalah: Infark, Iskemia Berulang, Gagal Jantung, dan Kematian.

## Definisi Operasional

- a) *Adiponektin* adalah nilai konsentrasi adiponektin plasma, dengan nilai normal 8,6 – 14,2 mg/mL (Reagen The B-Bridge Human Adiponectin ELISA Kit)
- b) Lingkar pinggang adalah lingkar pinggang yang diukur pada jarak pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaca dalam bidang horizontal (cm).<sup>33</sup>
- c) Lingkar pinggul adalah lingkar pinggul yang diukur setinggi tulang pinggul (cm).<sup>33</sup>
- d) Rasio pinggang dan pinggul adalah lingkar pinggang dibagi lingkar pinggul. Nilai normal untuk laki-laki > 1 dan perempuan > 0.85.<sup>33</sup>
- e) Indeks Masa Tubuh (IMT) (kg/m<sup>2</sup>) adalah berat badan dibagi tinggi badan kuadrat (dalam meter). Overweight = 23 dan Obese = 25 baik untuk laki – laki maupun perempuan.<sup>33</sup>
- f) Infark adalah terjadinya suatu Sindroma Koroner Akut, baik dalam bentuk UAP, NSTEMI maupun STEMI.
- g) Non-ST Elevasi Miokard Infark (NSTEMI) adalah adanya keluhan angina khas infark disertai kenaikan enzim jantung dua kali lipat, tanpa elevasi segmen ST pada EKG.
- h) ST Elevasi Miokard Infark (STEMI) adalah adanya gejala khas infark disertai elevasi segmen ST.
- i) Iskemia Berulang adalah angina pectoris stabil yang ditandai oleh terjadinya suatu angina tetapi tidak disertai perburukan keluhan.
- j) Gagal Jantung adalah : fungsional klas II – IV berdasarkan New York Heart Association Functional Class, yang terjadi sampai dengan 90 hari setelah masuk UGD.
- k) Kematian adalah kematian dengan sebab apapun dalam kurun waktu 90 hari setelah masuk UGD.

## Analisis Data

### Analisis statistik dilakukan dengan:

1. Ratio risiko menggunakan metoda Regresi Logistik baik Bivariat dan Multivariate

2. Untuk melihat kesintasan dengan perjalanan waktu digunakan grafik Kaplan Meier dengan uji log rank

## Hasil

Telah diteliti 80 pasien yang masuk rawat melalui UGD-PJNHK dengan diagnosis SKA, pasien kemudian diikuti selama 90 hari. Populasi studi terdiri dari laki-laki 63 orang (78,8%) dan perempuan 17 orang (21,2%). Usia pasien rerata  $54,51 \pm 9,02$  tahun, bervariasi dari 35 tahun sampai 75 tahun.

Faktor risiko PJK yang terbanyak adalah merokok, mencapai 43 orang (53,8%) dan hipertensi sebanyak 41 orang (51,3%), seperti terlihat pada Tabel 1.

Rerata tekanan darah sistolik  $140,59 \pm 25,12$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $82,86 \pm 14,60$  mmHg. Sebagian besar pasien (65%) masuk ke dalam kriteria kelebihan berat badan (*overweight*) dengan nilai rerata IMT  $25,60 \pm 3,44$ , nilai rerata rasio lingkaran pinggang dan pinggul adalah  $1,00 \pm 0,06$  (Tabel 2). Pasien yang terbanyak adalah STEMI, mencapai 35 orang (43,75%), NSTEMI 25 orang (31,25%), dan UAP 20 orang (25%). Nilai rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri berada dibawah nilai normal

Tabel 1. Karakteristik Faktor Resiko Subyek Penelitian

Faktor Resiko	N	%
• Hipertensi	41	51,3
• Dislipidemia	28	35,0
• Diabetes Mellitus	21	26,3
• Merokok	43	53,8
• Riwayat Keluarga	28	35,0
• Alkohol	2	2,5

Tabel 2. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian

Data Klinis	Rerata $\pm$ SD
• Tekanan Darah	
- Sistolik	$140,59 \pm 25,12$
- Diastolik	$82,86 \pm 14,60$
• Berat Badan	$67,79 \pm 9,88$
• Tinggi Badan	$162,70 \pm 6,46$
• IMT	$25,60 \pm 3,44$
• Lingkaran Pinggang	$92,138 \pm 9,12$
• Lingkaran Pinggul	$92,0 \pm 9,47$
• WHR	$1,00 \pm 0,06$

IMT : Indeks Masa Tubuh, WHR : Waist to Hip Ratio (rasio lingkaran pinggang dibagi lingkaran pinggul)

Pada Tabel 3 terlihat bahwa, kebanyakan pasien mengalami dislipidemia, 58,7% pasien memiliki kadar triglyserid  $>150$  mg/dl dengan nilai rerata  $182,61 \pm 104,40$  mg/dl, dan 63,5% pasien laki-laki memiliki kadar HDL  $< 35$  mg/dl sedangkan 58,8% pasien wanita memiliki HDL  $< 39$  mg/dl.

Nilai Adiponektin yang didapat kemudian dikelompokkan berdasarkan Kuartil (Tabel 4). Hal ini dilakukan karena sebaran sampel tidak seimbang, sehingga bila digunakan sistem mean atau median, pada kurva distribusi akan terlihat pembagian kelompok yang tidak seimbang. Disamping itu, keuntungan menggunakan pembagian sistem kuartil, kita dapat membandingkan antara kelompok sangat rendah dan kelompok yang sangat tinggi (Kuartil 4 dan kuartil 1), hal semacam ini tidak dapat dilakukan bila sistem mean atau median yang dipakai. Nilai adiponektin dibagi menjadi 4 kuartil, dikategorikan rendah bila mencapai kuartil ke 3 – ditemui pada 19 pasien (24%) dan kuartil ke 4 - pada 20 pasien (25%). Jadi, sebanyak 39 pasien (49%) mengalami hipoadiponektinemia.

Berdasarkan pembagian tersebut diatas kemudian dilakukan analisis multivariat untuk mencari hubungan adiponektin (kuartil 4 vs kuartil 1) terhadap MACE. Didapatkan bahwa, walaupun risiko relatif (RR) adiponektin nilainya 4,33, tetapi hubungan ini tidak bermakna ( $p = 0,075$ ). Hal serupa diperoleh bila digunakan analisis bivariat, RR 1.90 ( $p = 0.33$ ).

Tabel 3. Karakteristik Laboratorium Subyek Penelitian

Laboratorium	Rerata $\pm$ SD
• GDS	$174,35 \pm 91,17$
• Kolesterol Total	$202,14 \pm 45,10$
• HDL	$36,75 \pm 13,56$
• LDL	$125,42 \pm 39,26$
• Triglyserida	$182,61 \pm 104,40$
• Asam Urat	$7,22 \pm 2,33$

GDS : Gula Darah Sewaktu, HDL : High Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein,

Tabel 4. Nilai Adiponektin Berdasarkan Kuartil

Kuartil	Adiponektin	n	%
1	$> 9.40$	20	25
2	$7.8 - 9.30$	21	26
3	$5.35 - 7.70$	19	24
4	$< 5.34$	20	25

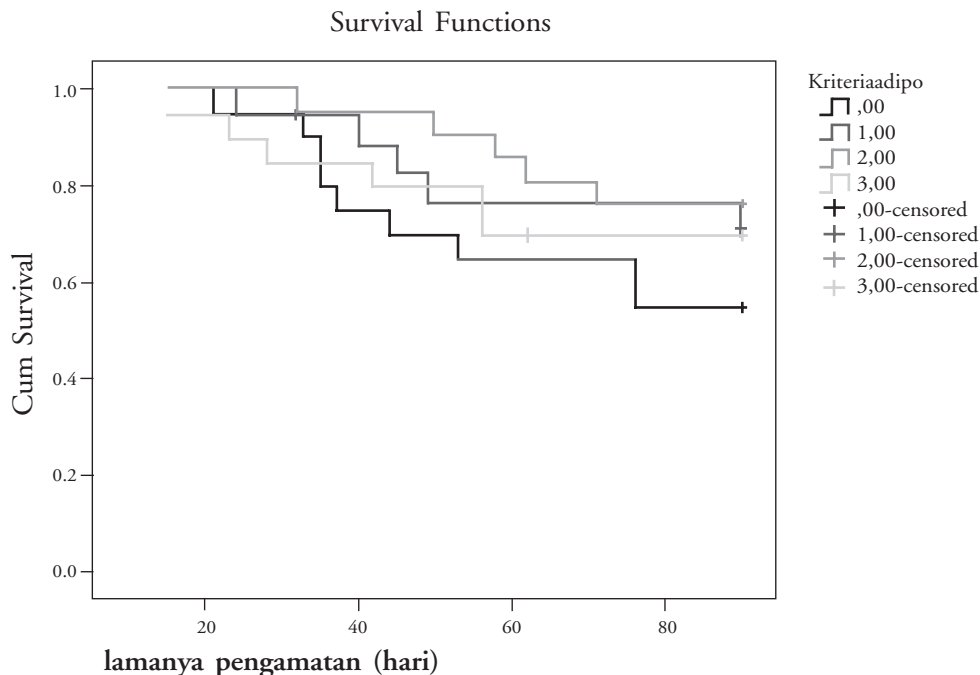
Pada **Gambar 1** terlihat bahwa adiponektin di bawah 5,34 mempunyai MACE yang paling tinggi, namun bila dibandingkan dengan kelompok lain perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Demikian pula pada kelompok kuartil yang lain, tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik terhadap MACE.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Stejskal D. dkk. (2003) di Republic Czech dengan sampel sebanyak 73 pasien SKA, ia menemukan kadar adiponektin cenderung lebih rendah pada pasien SKA daripada orang sehat, akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna.<sup>9</sup> Lindsay RS dkk. (2005) dalam *The Strong Heart Study* yang merupakan studi kohort melibatkan 4549 sampel menyatakan bahwa, adiponektin tidak dapat digunakan sebagai prediktor kejadian PJK.<sup>10</sup> *The Rancho Bernardo Study* pada etnis kaukasian di California (2006) yang melibatkan 1513 sampel membuktikan bahwa, adiponektin tidak berhubungan dengan insiden PJK

yang fatal atau 20 tahun mortalitas PJK.<sup>11</sup> Hal tersebut ditegaskan kembali oleh Sattar N. dkk. (2006) pada study prospektif dan meta-analisis dari *British Regional Heart Study, Heart Professional Follow-up Study, British Women Health Heart Study, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, Strong Heart Study* dan 3 prospektif study yang lain. Studi yang melibatkan sampel total sebanyak 5029 pasien ini menyatakan bahwa, tidak ada perbedaan bermakna antara kadar adiponektin pada kontrol dan pasien miokard infark, dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan adiponektin sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner.<sup>12</sup>

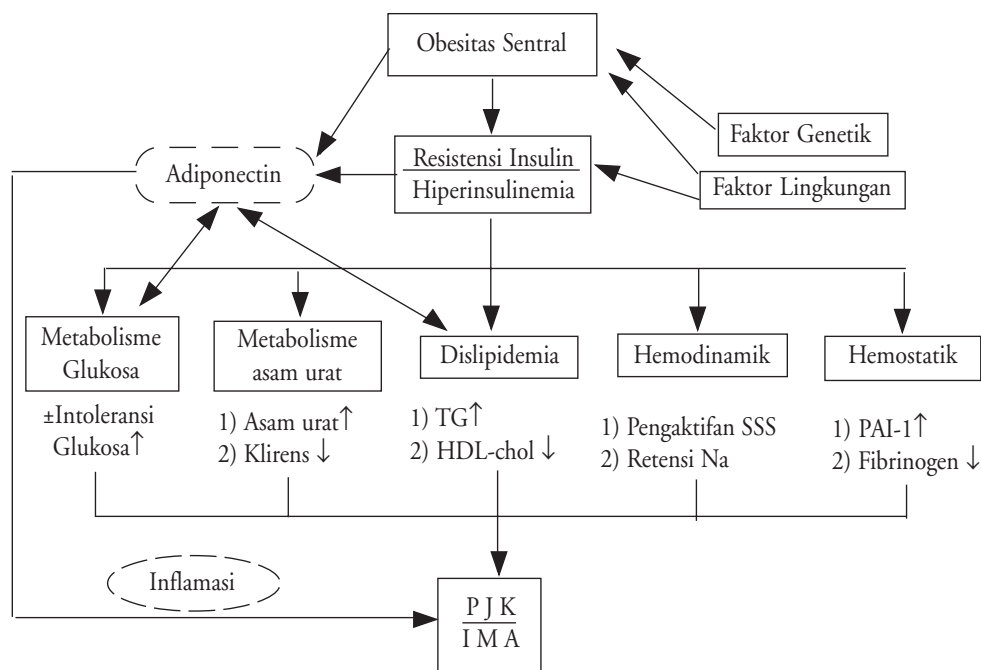
Hubungan antara obesitas sentral, RI, adiponektin, faktor risiko lainnya dengan PJK atau AMI telah lama diketahui, secara hipotetis dapat dilihat pada **Gambar 2** dibawah ini.

Resistensi insulin, DM, obesitas dan PJK dilaporkan berkorelasi kuat dengan inflamasi kronis. Penderita PJK dan obesitas mempunyai konsentrasi



- 0,00 = 1<sup>st</sup> quartile of adiponectin > 9.40 ug/ml
- 1,00 = 2<sup>nd</sup> quartile of adiponectin = 7.80 – 9.30 ug/ml
- 2,00 = 3<sup>rd</sup> quartile of adiponectin = 5.35 – 7.70 ug/ml
- 3,00 = 4<sup>th</sup> quartile of adiponectin = < 5.34 ug/ml

**Gambar 1.** Kurva Kaplan Meier Adiponektin (berdasarkan Quartile) dari total MACE pada Sindroma Koroner Akut (*log-rank test; P = 0.46*)



**Gambar 2.** Hubungan Antara Obesitas Sentral, Adiponektin, Resistensi Insulin, Hiperinsulinemia dan Penyakit jantung Koroner

IL-6, TNF- $\alpha$  dan hs-CRP yang meningkat.<sup>13,14</sup> Pada penelitian yang sama, ekspresi m-RNA CRP ternyata juga berkorelasi negatif dengan ekspresi m-RNA adiponektin di jaringan adiposa. Penelitian-penelitian berikutnya mendukung data-data bahwa konsentrasi adiponektin plasma berkorelasi negatif juga dengan konsentrasi hs-CRP.<sup>15,16</sup> Jadi, faktor hipoadiponektinemia dan hs-CRP baik di plasma maupun di jaringan adiposa diduga berperan pada aterosklerosis.

Interleukin-6 suatu adipositokin yang penting, diduga mempunyai korelasi dengan PJK.<sup>13,14</sup> Penelitian-penelitian dewasa ini menunjukkan terdapat korelasi negatif antara konsentrasi adiponektin plasma dan konsentrasi IL-6.<sup>16,17</sup> Pengurangan berat badan pada wanita gemuk menurunkan petanda inflamasi IL-6, dan hs-CRP serta meningkatkan konsentrasi adiponektin plasma.<sup>17</sup>

Adiponektin memiliki efek langsung maupun tidak langsung pada proteksi terhadap penyakit kardiovaskular. Pada dinding pembuluh darah, adiponektin menghambat adhesi monosit dengan menekan ekspresi molekul adhesi (VCAM-1), menghambat transformasi makrofag menjadi sel busa dengan menghambat ekspresi reseptor *scavenger*, dan menurunkan proliferasi otot polos yang bermigrasi akibat respons pada *growth factor*. Selain itu,

adiponektin cenderung menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) pada sel endotel, serta merangsang angiogenesis. Konsentrasi adiponektin yang rendah seperti yang terjadi pada orang gemuk, terlibat dalam berkembangnya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.<sup>15,17,18</sup> Santoso A. (2005) menyatakan bahwa, adiponektin yang rendah merupakan faktor risiko infark miokard akut, dan konsentrasi adiponektin plasma berkorelasi negatif dengan respon inflamasi yang diwakili oleh konsentrasi plasma sICAM-1.<sup>19</sup>

Sampai saat ini belum ada literatur yang dapat menjelaskan bagaimana perbedaan hasil-hasil tersebut terjadi. Fenomena yang ditemukan adalah, pada keadaan inflamasi yang tinggi kadar adiponektin akan turun. Tapi belum ada kejelasan apakah itu merupakan reaksi sebab dan akibat.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dipisahkan antara pasien dengan DM dan Non-DM, apakah pasien mendapat terapi insulin-sensitizing atau ACE-I, yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Disamping itu, dalam studi untuk membuktikan suatu prediktor, sebaiknya sampel yang digunakan adalah sampel *first onset event*. Pada penelitian ini digunakan sampel SKA tanpa melihat apakah sudah pernah mengalami infark sebelumnya atau tidak.

## Kesimpulan

Dari hasil-hasil yang ditemukan dalam penelitian ini dan pembahasannya disimpulkan bahwa:

1. Pada pasien SKA sejumlah 49% mengalami hipoadiponektinemia.
2. Kadar adiponektin di bawah 5,34 mempunyai MACE yang paling tinggi namun secara statistik tidak bermakna bila dibandingkan dengan kelompok lain.
3. Tidak dapat dibuktikan hipoadiponektinemia dapat digunakan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Sindroma Koroner Akut.

## Daftar Pustaka

1. Tonkin A. 2004. The metabolic syndrome - a growing problem. *Eur Heart J*, 6 (Suplemen A): A37-A42.
2. Pyorala K. 1979. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 2: 131-41.
3. Lebovitz H.E. 2001. The metabolic syndrome: unresolved issue. In: Schwartz C.L, Born G.V.R, eds. *Occlusive Arterial Disease. The Interfaces among Dyslipidemias, Hypertension and Diabetes*. Stuttgart: Schattauer. 261-75.
4. Bacquer DD, De Backer G, Cokkinos D, Keil U, Montayen Gstor E, et.al. 2004. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: Are we meeting the challenge? *Eur Heart J*, 25: 121-128
5. Nielsen S, Jensen A4D. 1997. Obesity and cardiovascular disease: is body structur a factor? *Curr Opin Lipidol*, 8: 200-4
6. Kondo H, Shimomura 1, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi K Matsuda M, et.al. 2002. Brief Genetic Reports. Association of Adiponectin 11Autation With Type-2 Diabetes. A Candidate Gene for the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes*, 5 1 2325-8
7. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et.al. 2003. Impaired multimerization of Human Adiponectin Mutants Associated Diabetes. *J Biol Chemistry*, 278(41): 40352-40363.
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue : their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 21(6):697-738, 2000
9. Stejskal David, et al. 2003, Adiponectin in Patients with Various Stagesof Coronary Heart Disease – Comparison of Its Concentration in Coronary Arteries And Peripheral Venous Circulation. *Biomed Papers* 147(2), 161-166
10. Lindsay S et al. 2005. Adiponectin and Coronary Heart Disease: The Strong Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25;15-16
11. Gail A. Laughlin, et al. 2006. Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality-The Rancho Bernardo Study. *American Journal of Epidemiology*, Vol 165, No 2.
12. Sattar N, et al. 2006. Adiponectin and Coronary Heart Disease: A Prospective Study and Meta-Analysis *Circulation* ;114;623-629;
13. Ouchi N, Kiliara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. 2003. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opinion in Lipidol*, 14: 561-566.
14. Blake GJ, Ridker PM. 2001. Novel clinical markers of vascular inflammation. *Circ Res*, 89.. 763-771
15. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. 2003. Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women. *Diabetes*, 52: 942-947
16. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD. 2003. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 26: 1745-175 1
17. Esposito K, Pontillo A, Di Pallo C. 2003. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 289: 1799-1804
18. Fasshauer K Kralisch S, Klier M. 2003. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in M-LI adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 301: 1045-1050
19. Santoso A, 2005. Hipoadiponektinemia Sebagai Faktor Risiko Infark Miokard Akut Melalui Peningkatan Konsentrasi s-ICAM Dan TNF- $\alpha$  Plasma.