

정상 신기능 가진 성인에서 Cystatin C와 Visceral Fat과의 연관성

Original Article

홍정아, 이광미, 손유나, 이지원*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

Association between Serum Cystatin C Level and Visceral Fat in Healthy Individuals with Normal Kidney Function

Jeong-Ah Hong, Kwang-Mee Lee, You-Na Son, Ji-Won Lee*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Visceral abdominal fat is a known risk factor for the kidney diseases and cystatin C which is a better marker for kidney function is increased in obese patients. The aim of this study is to evaluate the correlation between the visceral adiposity measured by computed tomography (CT) of the abdomen and serum cystatin C level in healthy individuals with normal kidney function.

Methods: 318 Healthy individuals with glomerular filtration rate (GFR) greater than 60 mL/min/1.73 m² were included in the study. The questionnaire, physical measurements, blood testing, and CT for visceral fat measurement were carried out. The association between visceral fat and serum cystatin C level or kidney function was investigated by using Pearson's correlation and multiple regression analysis.

Results: Significant positive correlation was found between visceral fat and cystatin C ($r = 0.284, P < 0.001$) where as negative correlation was observed between visceral fat and eGFRcys ($r = -0.820, P < 0.001$). After adjustment for confounding variants, the multiple regression analysis demonstrated significant positive correlation between the visceral fat area and serum cystatin C level ($P = 0.013$) and significant negative correlation between visceral fat and eGFRcys.

Conclusion: In healthy individuals with normal kidney function, the visceral fat was independently associated with the cystatin C level, a marker for early detection of renal dysfunction, which indicates the possible relationship between the visceral fat and renal dysfunction prior to development of the kidney disease.

Keywords: Cystatin C; Visceral Fat; Kidney Disease

서론

Received: August 31, 2010, Accepted: May 6, 2011

*Corresponding Author: Ji-Won Lee

Tel: 02-2228-2338, Fax: 02-362-2473

E-mail: indi5645@yuhs.ac

This study was supported by a faculty research grant from the Yonsei University College of Medicine in 2008.

Korean Journal of Family Practice

Copyright © 2011 by The Korean Academy of Family Medicine

비만은 당뇨병, 고지혈증, 심혈관 질환 뿐 아니라 최근 만성 신장 질환의 위험 인자로 알려져 있다.^{1,3)} 또한 비만 뿐 아니라 지방 분포가 신장기능에 영향을 미치는 주요 인자로 제시되면서^{4,6)} 만성신질환이 있는 사람에서 복부 비만이 사구체여과율(eGFRcys) 감소와 연관되어 있다고 알려져 있다.^{5,6)} 하지만 현재까지 만성신질환이 발생하기 이전 정상신기능에서 비만 및 지방분포와 신기능에 관련된 연구는 거의 없는 실정이다.

Cystatin C는 모든 유핵 세포에서 생성되는 저분자 단백질로 사구체에서 여과된 후 세뇨관 세포로 재흡수되는 특성을 가지고 있어 신기능을 측정하는 지표로 사용되며 혈청 크레아틴과 달리 나이, 성별, 근육량과 무관하고 그 혈중 농도가 여러 생리학적 인자에 의해 영향을 받지 않아 초기 신손상에 의한 사구체여과율 감소를 혈청 크레아틴에 비해 더 민감하게 반영한다고 알려져 있다.⁷⁾ 또한 Muntner 등⁸⁾은 cystatin C가 허리둘레와 독립적인 관련성이 있다고 보고하였다.^{9,10)} 하지만 기존 연구들의 대부분은 내장지방과 피하지방을 정확히 측정할 수 없기 때문에 신장기능과 복부 지방의 구성 요소 사이의 관계를 알 수 없는 한계를 보였다.¹¹⁾ 컴퓨터 단층촬영 (computed tomography, CT)으로 측정된 복부지방은 지방의 분포를 정확히 측정할 수 있으며 CT로 측정된 내장지방은 체질량 지수나 허리둘레보다 대사증후군 및 당뇨병, 심혈관 질환과 더 밀접한 관련이 있고 보다 나은 예측인자로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴⁾

이에 본 연구에서는 만성신질환 발생 이전 정상 신기능을 가진 성인에서 CT를 통해 정확하게 복부 내장지방을 측정 후 cystatin C와의 관련성을 알아보고자 하였다.

방법

1. 연구 대상

2008년 9월부터 2010년 3월까지 일개 대학 병원 외래를 내원한 사람을 대상으로 문진 및 신체계측, 혈액검사, CT를 통한 지방측정을 실시한 만 20세 이상의 성인을 대상으로 하였다. 문진을 통해 인구학적 정보, 질병의 과거력, 현병력을 조사하였으며 신체 계측 및 혈액검사, CT를 이용하여 복부내장지방 분포를 측정하였다. 정상 신기능을 가진 사람을 대상으로 하기 위해 modification of diet in renal disease (MDRD) 공식 [사구체여과율(mL/min/1.73 m²) = 1.86 (혈청 크레아티닌) - 1.154 × (연령) - 0.203 (여성인 경우 × 0.742)]에 의한 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만인 사람을 제외하였다. 전체 344명 중 제외 기준을 적용한 후 연구 대상자는 총 318명이었으며 본 연구는 해당 병원의 윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

2. 연구 방법

1) 문진

연령, 흡연력(pack year), 폐경여부, 고혈압약 복용여부, 고지혈증약 복용여부, 당뇨약 복용여부를 확인하였다. 폐경은 마지막 월경이후 12개월 이상 무월경이 지속된 경우로 정의하였다.

2) 신체 계측 및 혈압검사

가벼운 옷을 입고 신을 벗고 체중과 키를 길로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한자리까지 측정하였으며, 체질량 지수는 체중(kg)/키(cm²)으로 계산하였다. 혈압은 앉은 자세에서 5분간의 휴식 후에 우측 팔에서 기계 혈압계를 이용하여 수축기/이완기 혈압을 측정하였다.

3) CT

복부 내장지방과 피하지방 단면적을 컴퓨터 단층촬영을 이용하여 측정하였다. 대상자가 누운 상태에서 2-5번째 요추를 횡단하는 부위에서 Hounsfield unit -150에서 -50에 속하는 부위를 측정하여 복부지방 면적을 구하였으며 복막을 경계로 바깥쪽의 피하지방 면적, 안쪽의 내장지방 면적을 구하였다.

4) 혈액검사

8시간 이상 금식한 후 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 공복혈당을 측정하였다. 혈청 크레아티닌은 Jaffe법으로 자동분석기에서 측정하였고, 혈청 cystatin C는 particle enhanced immunophelometry를 이용하여 측정하였다. Cystatin C를 이용한 사구체여과율은 기존의 연구에서 제시된 [eGFR_{cys} = 76.7 × Scys^{1.18}] 공식¹³⁾을 이용하였다.

3. 통계 분석

SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 P-value는 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 하였다. 조사대상자의 일반적 특성을 살펴보기 위하여 연속변수인 경우 평균 ± 표준편차로 기술하였고 명목변수인 경우 백분율로 기술하였다.

복부지방분포와 cystatin C 및 신장기능(eGFR_{cys})의 관련성을 알아보기 위해 피어슨 상관관계분석 하였으며, 연령, 성별, 수축기혈압, HDL, 고혈압약 복용여부, 당뇨병약 복용여부, 고지혈증약 복용여부, 흡연, 폐경여부 등의 혼란변수를 보정한 뒤 복부지방분포와 cystatin C 및 신장기능의 독립적인 관련성을 알아보기 위해 다중회귀분석을 실시하였다.

결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자의 신체계측 및 일반적인 특성은 Table 1에 나타내었다. 연구 대상자 318명의 연령은 평균 38.4±12, 성별은 남성 83명(26.1%), 여성 235명(73.9%)이었으며 복부 내장지방

면적은 평균 376.4±194.7 cm², cystatin C는 0.7±0.1 mg/L, 사구체 여과율은 평균 125.4±44.7 mL/min/1.73 m²를 나타내었다.

2. Cystatin C와 복부지방분포 및 심혈관위험인자와의 관련성

Cystatin C는 연령($r=0.216, P<0.001$), 수축기 혈압($r=0.127, P=0.028$), 복부 내장지방($r=0.284, P<0.001$)과 양의 상관관계가 있었고 HDL 콜레스테롤($r=-0.203, P<0.001$)과는 음의 상관관계가 있었다. 또한, 남성이 여성에 비해 유의하게 cystatin C가 높았으며($r=-0.173, P=0.002$), 폐경 후 여성이 폐경 전 여성

에 비해 cystatin C가 유의하게 높은 것으로 나타났다($r=0.200, P=0.002$). 사구체여과율은 HDL 콜레스테롤($r=0.129, P=0.022$)과 양의 상관관계가 있었고, 연령($r=-0.124, P=0.028$), 흡연($r=-0.117, P=0.040$), 복부내장지방($r=-0.156, P=0.005$)과는 음의 상관관계가 있었다. 또한 폐경 전 여성이 폐경 후 여성에 비해 사구체여과율이 유의하게 높은 것으로 나타났다($r=-0.946, P<0.001$) (Table 2, Figures 1, 2).

3. 복부내장지방과 cystatin C와의 독립적인 연관성

복부내장지방과 cystatin C와의 고유한 관계를 알아보기 위하여 나이, 성별, 수축기 혈압, 고혈압약 복용여부, 고지혈증 치료여부, 당뇨 치료여부, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 흡연력, 폐경여부를 보정한 후 다중 회귀 분석을 실시하였다. 컴퓨터 단층 촬영에 의해 측정된 복부내장지방 면적과 cystatin C는 독립적으로 유의한 양의 연관성이 있었다($P=0.013$) (Table 3). 또한 복부내장지방과 신기능과의 관계를 보기 위하여 시행한 다중 회귀 분석에서는 복부내장지방이 증가할수록 사구체여과율이 감소함을 알 수 있었다($P=0.045$) (Table 3).

Table 1. Clinical characteristics of subjects.

Characteristics	Mean ± SD or n (%)
Age (y)	38.4 ± 12.0
Gender	318 (100.0)
Men	83 (26.1)
Women	235 (73.9)
Systolic blood pressure (mm Hg)	124.8 ± 15.3
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.6 ± 10.2
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	51.0 ± 11.9
Body mass index (kg/m ²)	28.0 ± 4.8
Hypertension treatment	311 (97.8)
Yes	284 (89.3)
No	27 (8.5)
Diabetes mellitus treatment	309 (97.2)
Yes	298 (93.7)
No	11 (3.5)
Lipid treatment	318 (100.0)
Yes	305 (95.9)
No	13 (4.1)
Smoking (pack y)	2.0 ± 6.5
Menopause	311 (97.8)
Men	83 (26.1)
Women-No	190 (59.2)
Women-Yes	38 (11.9)
Visceral fat area (cm ²)	376.4 ± 194.7
Subcutaneous fat area (cm ²)	706.3 ± 309.5
Cystatin C (mg/L)	0.7 ± 0.1
eGFR _{cys} (mL/min/1.73 m ²)	125.4 ± 44.7

eGFR: estimated glomerular filtration rate.

고찰

본 연구에서는 정상 신기능을 가진 성인을 대상으로 하였을 때 혼란변수를 보정한 후에도 CT를 이용하여 측정된 복부내장지방은 cystatin C와 독립적인 양의 관련성이 있었고 사구체여과율과 독립적인 음의 관련성이 있었다. 이는 복부내장비만이 당뇨, 고혈압, 심혈관 위험인자일 뿐 아니라 정상 신기능을 가진 성인일지라도 신기능 저하와 관련될 수 있음을 의미한다.

이전 연구들에서 허리-엉덩이비가 증가할수록 신기능이 저하되고⁴⁾ 체질량 지수가 증가할수록 말기 신부전 위험이 증가함이 알려졌으며²⁾ Framingham Heart Study에서는 18.5년 추적 관찰 하였을 때 체질량 지수가 증가할수록 신장 질환 발생이 23% 높게 나타났다.¹⁵⁾ 기존의 만성 신장질환 환자와 비만 또는 복부 비만과의 관계에 대한 연구들은 대부분 간접적으로 허리둘레 혹은 허리-엉덩이 둘레비로 비만 및 복부 비만을 측정하였으며 컴퓨터 단층 촬영을 이용하여 정확히 복부 지방분포를 측정한 연구는 거의 없었다. 또한 정상 신기능 가진 사람을 대상으로 한 대규모 연구에서 심혈관계 질병에 대한 위험률이 사구체여과율이 낮은군에 비해 더 높음을 보여주는 연구는 있지만¹⁶⁾ 만성 신장 질환 발생 이전 정상 신기능 환자를 대상으로 cystatin C와 복부 내장비만과의 관계에

Table 2. Correlation of cystatin C and variables.

Variable	Cystatin C		eGFRcys	
	r	P-value	r	P-value
Age (y)	0.216	<0.001	-0.124	0.028
Gender	-0.173	0.002	0.079	0.161
Systolic blood pressure (mm Hg)	0.127	0.028	-0.111	0.054
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.203	<0.001	0.129	0.022
Hypertension treatment	0.043	0.445	-0.026	0.650
DM treatment	-0.017	0.760	-0.006	0.914
Lipid treatment	0.058	0.304	-0.048	0.389
Smoking (pack y)	0.105	0.065	-0.117	0.040
Menopause (women)	0.200	0.002	-0.946	<0.001
Visceral fat area (cm ²)	0.284	<0.001	-0.156	0.005
Cystatin C (mg/L)	-	-	-0.820	<0.001
eGFRcys (mL/min/1.73 m ²)	-0.820	<0.001	-	-

Coefficients (r) and P-values are calculated by Pearson correlation analysis.

eGFR: estimated glomerular filtration rate, HDL: high density lipoprotein, DM: diabetes mellitus.

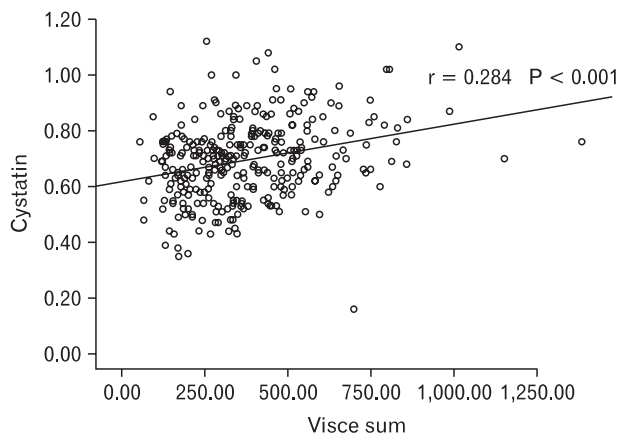


Figure 1. Correlation between visceral abdominal fat and cystatin C. Coefficients ($r = 0.284$) and P-values ($P < 0.001$) were calculated by Pearson correlation analysis. Cystatin: cystatin C, Visce sum: visceral fat area.

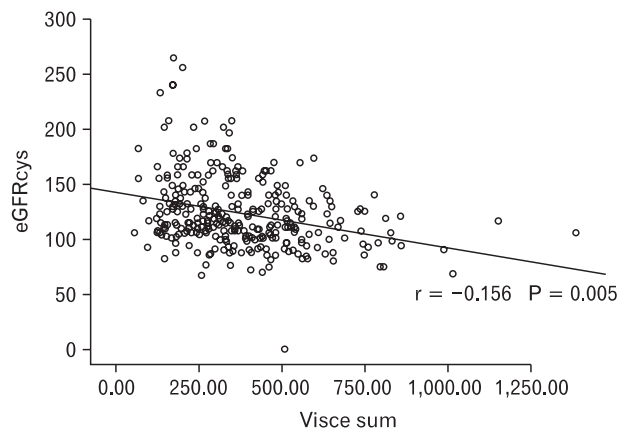


Figure 2. Correlation between visceral abdominal fat and eGFRcys. Coefficients ($r = -0.156$) and P-values ($P = 0.005$) were calculated by Pearson correlation analysis. Visce sum: visceral fat area, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

대한 연구는 거의 없었다.

Cystatin C는 기존의 연구에서 비만과 허리둘레와 독립적으로 연관되어 있음이 보여졌으며⁸⁻¹⁰⁾ 지방세포가 cystatin C를 분비함을 보였다.¹⁷⁾ The Health ABC 연구에서는 cystatin C는 체질량 지수와 제지방과 연관성을 보여 cystatin C가 대사과정에 연관되어 있음을 제시하였다.¹⁸⁾

이에 본 연구에서는 급격한 신기능변화 혹은 초기 신손상에 의한 사구체여과율 감소를 혈청 크레아틴에 비해 더 민감하게 반영한다고 알려진 cystatin C와 사구체여과율을 구해 정상 신기능 가진 성인을 대상으로 복부 내장 비만의 관련성을 알아보았다.

복부내장지방과 cystatin C사이의 관련성에 대한 메커

Table 3. Multiple regression analysis of visceral abdominal fat and cystatin C, and renal function (eGFRcys).

Variables	Cystatin C (mg/L)			eGFRcys (mL/min/1.73 m ²)		
	B	SE	P-value	B	SE	P-value
Visceral fat area (cm ²)	0.144 (×1/1000)	0.573 (×1/10000)	0.013	-0.028	0.014	0.045
F = 4.124, R ² = 0.130			F = 3.645, R ² = 0.117			

Calculated by multiple regression model using each cystatin C and eGFRcys as the dependent variable. Each model (cystatin C and eGFRcys) is adjusted for age, sex (male, 0; pre-menopause women, 1; post-menopause women, 2), systolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol, hypertension treatment, diabetes mellitus treatment, lipid treatment, and smoking.
eGFR: estimated glomerular filtration rate.

니즘은 현재까지 정확히 알려져 있지는 않지만 복부 내장 지방으로부터 분비되는 염증인자 및 싸이토카인, 인슐린 저항성, 복부비만이 있을 때 혈관내피 기능장애 및 레닌-안지오텐신계의 활성화 등이 이들의 관련성을 설명할 수 있을 것으로 생각한다.¹⁹⁻²³⁾ 복부 내장지방은 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin)을 포함하는 수많은 아디포카인(adipokine)과 TNF-α 및 IL-2,6 등의 염증관련 사이토카인(cytokine)을 분비하며²⁴⁾ 이는 고 인슐린혈증(hyperinsulinemia), 증가된 cortisol생산 같은 내분비 장애와도 연관되어 있어 인슐린 저항성과 대상증후군, 당뇨병과도 연관되어 있다.²⁵⁻²⁷⁾ 이런 모든 생리화학적 과정은 신장기능 저하를 일으키는 요인으로도 연관되어 있다.

본 연구의 한계점은 단면 연구이기 때문에 복부내장 지방과 cystatin C와의 인과관계를 정확히 알 수 없고 다른 혼란변수를 배제하지 못하였을 가능성이 있다. 앞으로 전향적인 연구가 필요하며, 내장지방의 감소가 cystatin C의 증가와 신기능 저하에 유용한 영향을 미칠수 있을지에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구에서는 정상 신기능을 가진 성인에서도 복부내장지방은 신기능 감소의 조기 지표인 cystatin C와 독립적인 연관성이 있음을 알 수 있었으며 복부내장지방은 기존의 심혈관위험인자로 주의를 요할 뿐 아니라 신질환 발생 이전 신기능 저하와도 관련될 수 있음을 고려하여야 한다.

요약

연구배경: 복부 내장 지방은 신장질환의 위험인자로 알려져 있으며 cystatin C는 creatine보다 신기능저하의 더 예민한 지표로 비만환자에서 증가하는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구

는 정상 신기능을 가진 성인을 대상으로 컴퓨터 단층촬영으로 측정된 내장지방과 cystatin C와의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 이상인 318명을 대상으로 문진 및 신체계측, 혈액검사, 컴퓨터 단층촬영을 통한 지방측정을 실시하였다. 내장지방과 cystatin C 및 신장기능과의 상관성을 피어슨 상관분석과 다중회귀분석법으로 분석하였다.

결과: 내장지방과 cystatin C는 양의 상관관계가 있었으며 (r=0.284, P<0.001) 내장지방과 사구체여과율(eGFRcys) (r=-0.820, P<0.001)은 음의 상관관계를 보였다. 혼란 변수를 보정한 후 다중회귀분석 결과 내장지방 면적과 cystatin C는 독립적으로 유의한 양의 연관성이 있었으며(P=0.013) 내장지방과 사구체여과율은 독립적으로 유의한 음의 상관관계를 보였다.

결론: 정상 신기능 가진 성인을 대상으로 내장지방은 신기능 감소의 조기 지표인 cystatin C와 독립적인 연관성이 있음을 알 수 있었으며 이를 통해 내장지방이 신질환 발생 이전 신기능 저하와의 관련성이 있음을 알 수 있었다.

중심단어: Cystatin C; 내장지방; 신장질환

REFERENCES

1. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005;46:871-80.
2. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8.

3. Byers T, Sedjo RL. Public health response to the obesity epidemic: too soon or too late? *J Nutr* 2007;137:488-92.
4. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE, et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003;41:733-41.
5. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
6. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
7. Choi NW, Kim JH, Lee CS, Lee CH, Kim GH, Kang CM. Relationship between serum cystatin C and glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Korean J Med* 2006;70:672-80.
8. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med* 2008;121:341-8.
9. Retnakaran R, Connelly PW, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Cystatin C is associated with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Aboriginal youth. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1007-13.
10. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
11. Young JA, Hwang SJ, Sarnak MJ, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, et al. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1786-91.
12. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:650-5.
13. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:1808-12.
14. Harris TB, Visser M, Everhart J, Cauley J, Tylavsky F, Fuerst T, et al. Waist circumference and sagittal diameter reflect total body fat better than visceral fat in older men and women. The Health, Aging and Body Composition Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:462-73.
15. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
16. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
17. Taleb S, Canello R, Clement K, Lacasa D. Cathepsin s promotes human preadipocyte differentiation: possible involvement of fibronectin degradation. *Endocrinology* 2006;147:4950-9.
18. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:750-6.
19. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004;2:183-95.
20. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med* 2005;118:1416.
21. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:268-74.
22. Marcus Y, Stern N. Fat cell-derived modulators of vascular cell pathophysiology: the list keeps growing. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:121-4.
23. Kim S, Soltani-Bejnood M, Quignard-Boulangue A, Massiera F, Teboul M, Ailhaud G, et al. The adipose renin-angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal renin-angiotensin system. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006:27012.
24. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
25. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005;165:777-83.
26. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, et al. Association between regional

- adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372-9.
27. Marasinghe JP, Amarasinghe AA. Visceral fat mass as a marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2007;114:235.