

폐경 전 비만여성에서 내장지방량에 따른 혈중 아디포넥틴 농도와 대사증후군 관련인자와의 상관관계

계명대학교 의과대학 내과학교실

김성재 · 박근규 · 김희경 · 김미경 · 이상원 · 황재석 · 한성욱 · 허승호 · 이인규

=Abstract=

Serum adiponectin concentration according to visceral fat amount and its relationship of metabolic risk factors in premenopausal obese women

Sung-Jae Kim, M.D., Keun-Gyu Park, M.D., Hee-Kyoung Kim, M.D.,
Mi-Kyung Kim, M.D., Sang-Won Lee, M.D., Jae-Seok Hwang, M.D.,
Seong-Wook Han, M.D., Seung-Ho Hur, M.D. and In-Kyu Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background : Adiponectin is adipose specific protein, which we considered to have metabolic and endocrine function in metabolic syndrome including obesity and insulin resistance. We measured serum adiponectin concentrations and compared them with body fat distribution and metabolic risk factors.

Methods : 112 premenopausal obese women were participated in this study. We measured plasma adiponectin concentration and metabolic risk factors such as fasting glucose and insulin, triglyceride, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Subcutaneous adipose tissue area (SAT) and visceral adipose tissue area (VAT) were determined by computed tomography. Body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR) and homeostasis model assessment (HOMA-IR) were calculated.

Results : Serum adiponectin concentration was inversely correlated with fasting insulin level, HOMA-IR, triglyceride, SBP, DBP, WHR, BMI and VAT, whereas HDL-cholesterol was positively correlated (all p values<0.05). VAT, SBP, and HDL-cholesterol level were independent variables of serum adiponectin concentrations.

Conclusion : The present study demonstrates that decreased plasma level of adiponectin is significantly associated with metabolic risk factors including body fat distribution; serum adiponectin level is determined by VAT, whereas SAT has no relation with serum adiponectin level. (Korean J Med 66:259-266, 2004)

Key Words : Adiponectin, Obesity, Metabolic syndrome, Visceral fat, Subcutaneous fat.

• 접수 : 2003년 11월 17일

• 통과 : 2004년 1월 8일

• 교신저자 : 이인규, 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산의료원 내분비내과(700-712)

E-mail : inkyulee@dsmc.or.kr

서 론

현대인에게 날로 증가해가고 있는 비만은 심리적, 사회적으로 개인을 위축시킬 뿐 아니라 고혈압, 동맥경화증, 당뇨병, 고지혈증 등의 성인병의 위험을 증가 시켜 많은 사회적 문제를 유발한다¹⁻³⁾. 최근 인슐린저항성에 따른 고인슐린혈증, 내당능장애와 인슐린비의존형 당뇨병, 이상지혈증, 고혈압 등 일련의 질환들이 동일인에서 병발하고, 이러한 질환이 공통적으로 비만과 밀접한 관련이 있고 상호 연관성을 갖는 하나의 질환 군이라는 개념이 확립되었다^{4, 5)}.

과거 지방조직은 잉여 에너지인 중성지방(triglyceride)을 단순히 저장하는 장소로 간주되어 왔으나 최근 지방조직에서 TNF- α , 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 그리고 acylation-stimulating protein 등 다양한 아디포사이토카인(adipocytokine)이 분비되는 것이 밝혀지고, 이들에 대한 새로운 사실들이 밝혀짐에 따라 지방조직은 단순한 에너지 저장창고가 아니라 생물학적으로 활발한 기능을 가진 내분비 기관으로 인식되고 있다⁶⁻¹⁰⁾.

아디포넥틴은 지방조직에서 특이하게 발현되는 단백질로 간과 근육에서 지방산의 산화를 촉진하여 인슐린 감수성을 개선시킨다¹¹⁾. 또한 혈관내피세포에서 adhesion molecule의 발현을 억제하고 대식세포에서 사이토카인의 분비를 억제하여 항염증작용을 나타낸다¹²⁾. 그리고 혈관평활근세포에서는 혈소판 유래 성장인자(platelet derived growth factor)에 의한 세포 증식과 이주를 억제함으로써 항동맥경화작용을 하는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 따라서 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 동맥경화증과 같이 비만과 밀접한 관련이 있는 질환에서 아디포넥틴의 역할을 규명하기 위한 연구가 최근에 활발히 진행되고 있다.

저자들은 폐경 전 여성을 대상으로 내장지방량에 따른 혈중 아디포넥틴 농도와 이들이 대사증후군 관련 인자들과 어떠한 상관관계가 있는지를 살펴보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 3월부터 2003년 5월까지 계명대학교 동산의료원 건강검진센터와 비만센터 방문자 중 당뇨병, 내분비

질환 및 신기능 장애가 없고 경구용 피임약, 항고혈압제 및 항고지혈증제 복용하지 않는 112명의 폐경 전 비만 여성을 대상으로 하였다. 대상자들은 75 g 당부하검사를 통하여 당뇨병이 없는 것을 확인하였고, 비만의 정의는 체질량지수가 25 kg/m^2 이상으로 하였다. 당뇨병이 대사증후군과 밀접한 연관이 있으나 대사증후군의 다른 인자의 유무에 관계없이 당뇨병이 있는 경우 혈중 아디포넥틴의 농도가 현저히 저하되어있음이 보고되어있어^{14, 15)} 본 연구 대상에서는 제외하였다.

2. 방법

1) 신체계측 및 복부지방 측정

대상자들의 신장과 체중을 자동화된 계측기(FAG-94H, Fanics, Korea)로 측정하고 체질량 지수(body mass index, BMI)를 계산하였다. 허리둘레 및 엉덩이 둘레는 직립자세에서 줄자를 이용하여 측정하였고, 허리엉덩이 둘레 비(waist to hip ratio, WHR)를 계산하였다. 복부지방의 측정은 전산화 단층촬영(Somatom Plus 32, Siemens, Germany)으로 4번과 5번 요추를 부위에서 촬영하여 내장된 컴퓨터를 이용하여 피하지방과 내장지방을 계산하였다.

2) 혈압측정

혈압측정은 10분 이상 안정상태를 취한 후 자동혈압계(FAG-94H, Fanics, Korea)로 수축기 및 이완기 혈압을 두 번 측정하여 평균치를 구하였다.

3) 혈액검사

혈액검사를 위해 10시간 금식 후 다음날 아침에 채혈하였다. 공복혈당은 포도당 산화법(COBAS integra 800, Roche, Switzerland)으로 측정하였고, 혈중인슐린은 방사능면역측정 kit (Insulin Myria, TechnoGenetics, Milano, Italy)로 측정하였다. 인슐린저항성의 지표로 homeostasis model assessment (HOMA-IR)를 이용 하였는데 HOMA-IR은 $\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$ 으로 계산하였다¹⁶⁾. 혈청 지질 분석을 위해 10시간 공복 후 채혈하여 지질 분석 계측기(COBAS integra 800, Roche, Switzerland)로 총 콜레스테롤, 중성 지방, HDL-콜레스테롤을 측정하였고, LDL-콜레스테롤 농도를 계산하였다. 혈중 아디포넥틴 농도는 방사능면역측정 kit (Linco Research, St. Charles, MO, USA)를 사용하여 측

정하였다.

결 과

4) 통계분석

측정결과를 정규 분포화 시키기 위해 모든 측정결과를 로그값으로 전환하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 프로그램을 이용하였고, 측정치는 평균과 표준오차로 표시하였다. 두 군간의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 아디포넥틴과 대상증후군 관련 인자와 내장지방 및 체지방의 상관관계는 Pearson's correlation method를 이용하였다. 혈중 아디포넥틴 농도를 결정하는 독립변수를 구하기 위해 다중회귀분석을 하였다. 통계학적인 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

1. 대상자의 임상 및 생화학적 특성

대상자의 나이 분포는 18세에서 53세이었으며 평균나이는 34.4 ± 1.1 세이었다. 공복 혈당은 4.7 ± 0.1 mmol/L이었고, 공복 혈중 인슐린 농도는 86.2 ± 9.5 pmol/L이었으며 HOMA-IR은 3.0 ± 0.4 이었다. 혈청지질은 총 콜레스테롤이 4.62 ± 0.11 mmol/L, 중성지방이 1.42 ± 0.10 mmol/L, HDL-콜레스테롤이 1.30 ± 0.03 mmol/L, LDL-콜레스테롤이 2.66 ± 0.10 mmol/L이었다. 수축기혈압은 126.27 ± 1.62 mmHg이었고, 이완기혈압은 79.76 ± 1.16 mmHg이었다. 체질량지수는 29.8 ± 0.4 kg/m², 허리엉덩이비는 0.88 ± 0.01 , 내장지방은 109.3 ± 5.1 cm², 피하지방은 282.5 ± 10.6 cm² 이었다.

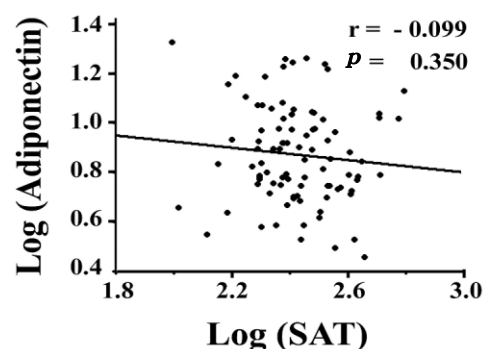
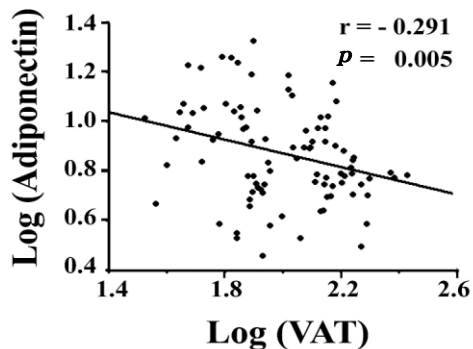
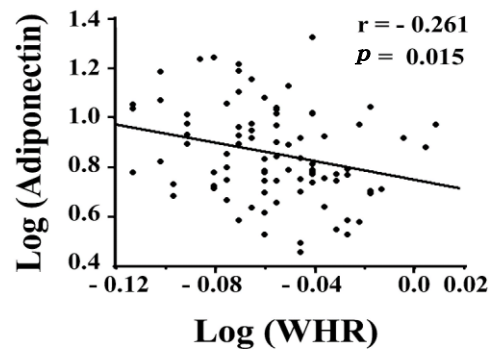
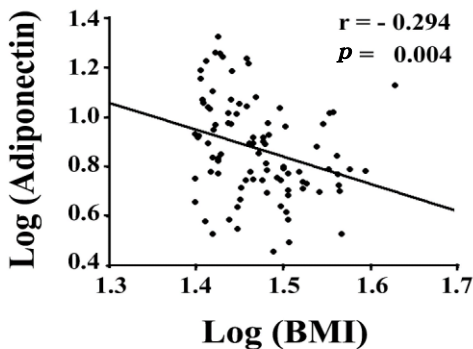


Figure 1. Correlation between serum adiponectin concentrations and body fat distribution parameters such as BMI, WHR, VAT, SAT.

Abbreviation : BMI, body mass index (kg/m²); WHR, waist to hip ratio; VAT, visceral adipose tissue area (cm²); SAT, subcutaneous adipose tissue area (cm²)

Log (Adiponectin) : log-transformed serum adiponectin concentration (μg/mL)

Table 1. Correlations between serum adiponectin concentration and metabolic risk factors

	Adiponectin	
	r*	p*
Fasting serum glucose	0.054	0.612
Fasting serum insulin	-0.204	0.040
Total cholesterol	-0.031	0.770
Triglyceride	-0.217	0.038
HDL-cholesterol	0.325	0.002
LDL-cholesterol	-0.066	0.529
HOMA-IR	-0.193	0.042
Systolic blood pressure	-0.389	<0.0001
Diastolic blood pressure	-0.365	<0.0001

*All data were logarithmic transformed statistics
Abbreviation : HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance

Table 2. Stepwise regression analysis with adiponectin as a dependent variable

	Serum adiponectin		
	β^*	Std.Error	p-value*
Visceral adipose tissue area	-0.275	0.100	0.008
Systolic blood pressure	-0.250	0.350	0.014
HDL-cholesterol	0.195	0.182	0.050

$R^2=0.267$, $F=10.07$

Selected variables : Body mass index, Waist to hip ratio, Systolic blood pressure and Diastolic blood pressure and visceral adipose tissue area

*All data were logarithmic transformed statistics

혈청 아디포넥틴 농도는 $8.24 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ 이었다.

2. 혈청 아디포넥틴 농도와 체지방분포와의 상관관계

혈청 아디포넥틴 농도는 체질량지수, 허리엉덩이비 그리고 내장지방량과 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나 피하지방량과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 1).

3. 혈청 아디포넥틴 농도와 대사증후군 관련 인자의 상관관계

공복 인슐린 및 HOMA-IR, 중성지방 그리고 수축기 및 이완기 혈압은 혈청 아디포넥틴 농도와 음의 상관관계를 보였으나 혈청 HDL-콜레스테롤은 양의 상관관계

를 보였다(표 1).

4. 다중회귀분석

혈청 아디포넥틴 농도와 통계적으로 유의한 상관관계를 가지는 체질량지수, 허리엉덩이비, 수축기 및 이완기 혈압 그리고 내장지방량을 선택하여 단계적 다중회귀분석을 시행한 결과 내장지방과 수축기혈압 그리고 HDL-콜레스테롤이 독립변수로 나타났다(표 2).

고 찰

아디포넥틴은 apM1, adipocyte complement-related protein (ACRP30), 또는 adipoQ 등으로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 사람의 경우 전체 아디포넥틴은 혈장 단백질의 0.01%를 차지하며 혈중 농도는 $2 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 로 비교적 높은 농도로 존재한다²⁰⁾. 아디포넥틴은 지방세포에서 특이적으로 합성 및 분비되는 단백질임에도 불구하고 특이하게도 체지방이 증가함에 따라 혈중 농도는 감소하는 것으로 알려져 있는데 그 기전은 아직 명확하지 않다. 이와 관련하여 Motoshima 등²¹⁾은 체외 실험을 통해 비만도가 높은 사람일수록 내장지방세포에서 아디포넥틴의 분비가 감소함을 증명하였다. 그러나 동일인에서 피하지방세포에 비해 내장지방세포에서 아디포넥틴의 분비가 감소되어 있는 하나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 저자들은 폐경 전 비만여성을 대상으로 전산화 단층촬영을 통해 직접 내장지방과 피하지방량을 측정함으로써 혈중 아디포넥틴 농도가 내장지방량 및 피하지방량과 상관관계가 있는지를 알아보았다. 연구결과 혈중 아디포넥틴 농도는 내장지방량과는 유의하게 음의 상관관계를 보였으나 피하지방량과는 유의한 상관관계를 보이지 않아, 비만 시 감소된 혈중 아디포넥틴 농도는 내장지방의 증가와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다.

내장지방의 축적에 따른 인슐린저항성의 발생기전에는 내장지방세포 자체의 증식과 분화와 해부학적 특징 그리고 지방조직에서 분비되는 여러 사이토카인들이 관여하는 것으로 알려져 있다^{22, 23)}. 내장지방의 분화에 중요한 역할을 하는 핵수용체 PPAR- γ 의 리간드가 혈중 아디포넥틴 농도와 밀접한 관련이 있을 뿐 아니라^{24, 25)} 아디포넥틴의 promoter에는 핵수용체 PPAR- γ 결합부위가 존재하고 있어²⁶⁾ 여러 아디포사이토카인들 중 아디포넥틴이 인슐린저항성을 특징으로 하는 대사증후군의 발

병에 중요한 역할을 할 것임을 예상할 수 있다. 따라서 저자들은 아디포넥틴과 대사증후군 인자로 알려진 복부 비만, 혈중 중성지방과 HDL-콜레스테롤, 수축기 및 이완기혈압 그리고 인슐린저항성²⁷⁾과의 상관관계를 분석함으로써 아디포넥틴과 대사증후군과의 관련성을 규명하고자 하였다.

복부지방축적과 인슐린저항성과의 밀접한 연관성은 여러 연구에서 확인되었고²⁸⁾, 대사증후군을 조기에 발견하는데 복부비만의 진단 즉, 허리둘레의 측정이 유용함²⁹⁾은 주지의 사실이다. Yang 등³⁰⁾은 180명의 과체중과 비만한 아시아인을 대상으로 한 연구에서 허리둘레가 혈중 아디포넥틴과 밀접한 연관이 있음을 보고하였는데 이는 본 연구의 결과와 일치하는 소견이었다.

혈중 아디포넥틴 농도와 혈중지질과의 상관관계에 대한 보고를 살펴보면 당뇨병이 있는 사람의 혈중 아디포넥틴 농도는 중성지방과는 음의 상관관계가 있고, HDL-콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있음이 보고 되어 있다³¹⁾. Matsubara 등³²⁾은 건강한 여성에서 혈중 아디포넥틴이 중성지방과 음의 상관관계가 있고, HDL-콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있음을 보고 하였는데 이는 본 연구와 같은 결과이다. 따라서 당뇨병의 유무에 상관없이 이상지혈증의 발생에 혈중 아디포넥틴의 저하가 관련되어 있음을 알 수 있다.

아디포넥틴과 혈압과의 관계에 관한 여러 연구를 통해 혈중 아디포넥틴 농도와 혈압이 음의 상관관계가 있음이 보고 된 것처럼 본 연구결과도 이와 유사한 결과를 보여 혈중 아디포넥틴치의 저하가 고혈압의 발생과 관련이 있음을 예측할 수 있었다³³⁻³⁵⁾. 그러나 일부 연구결과에서 고혈압군에서 정상군에 비해 혈중 아디포넥틴의 농도가 증가함을 보고³⁶⁾하였고, 김 등³⁷⁾이 발표한 국내의 보고에 의하면 당뇨병에서는 혈중 아디포넥틴이 수축기혈압과 양의 상관관계가 있음을 보고 하기도 하였다. 이러한 상반된 결과는 각각의 연구에서 대상군의 차이에서 비롯된 것으로 보인다. 따라서 아디포넥틴과 혈압과의 관계를 명확히 규명하기 위해서는 혈압에 영향을 미칠 수 있는 다양한 조건을 세분화 한 다음 보다 많은 대상자를 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인슐린저항성과 관련하여 본 연구에서는 혈중 아디포넥틴이 HOMA-IR과 음의 상관관계가 있는 것으로 나타나 폐경 전 비만여성에서 저아디포넥틴혈증이 인슐린저항성과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이와 관련된 다른

연구를 살펴보면 Rhesus monkey를 대상으로 한 연구에서 혈중 아디포넥틴이 인슐린저항성의 진행에 비례하여 감소하는 것이 보고 되었고³⁸⁾, 인슐린 감수성을 증가시키는 약제인 thiazolidinedione의 투여가 제2형 당뇨병 혹은 인슐린저항성이 있는 대상자에서 인슐린저항성의 개선과 함께 혈중 아디포넥틴이 증가함이 밝혀졌다^{25, 39, 40)}. 그리고 코카시언과 Pima 인디언을 대상으로 한 연구에서는 혈중 아디포넥틴의 수치가 인슐린저항성 및 고인슐린 혈증과 유의한 음의 상관관계를 보여주고 있다⁴¹⁾. 이상의 결과는 인슐린 저항성을 포함한 대사증후군 예측인자로서 혈중 아디포넥틴의 측정이 유용할 수 있음을 나타낸다고 할 수 있다.

아디포넥틴과 허혈성 심질환과 관련하여 Hotta 등³¹⁾은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 허혈성심질환이 있는 경우 혈중 아디포넥틴의 농도가 낮음을 보고하였다. 본 연구에서도 혈중 아디포넥틴이 여러 심혈관 위험인자와 상관관계를 보였을 뿐만 아니라 다중회귀분석에서도 내장지방량 이외에 수축기혈압과 HDL-콜레스테롤이 혈중 아디포넥틴 농도를 결정하는 독립변수로 나타나, 비만인의 경우 혈중 아디포넥틴 농도가 심혈관 질환의 발생과 밀접한 관련이 있을 것으로 추정 되었다. 그러므로 혈중 아디포넥틴의 측정이 심혈관 질환 발생 예측인자로서 의미가 있는지에 대한 보다 많은 대상자를 통한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합하면 폐경 전 비만 여성에서 감소된 혈중 아디포넥틴 농도는 대사증후군에 관련된 인자들과 밀접한 관련이 있었고, 내장지방의 증가에 따른 혈중 아디포넥틴의 감소는 인슐린저항성과 관련되어 있는 것을 알 수 있었다. 그러므로 지방세포에서 분비되는 아디포넥틴은 대사증후군의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 판단된다.

요 약

목적 : 아디포넥틴은 지방세포 특이 단백질이며, 비만과 인슐린저항성을 특징으로 하는 대사증후군의 발생에 있어 중요한 대사 및 내분비기능을 하는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 폐경 전 비만여성에서 혈청 아디포넥틴 농도를 측정하고 체지방의 분포와 대사증후군 위험요소들 사이의 연고나성을 비교 검토하였다.

방법 : 총 112명의 폐경 전 비만여성을 대상으로 대사

증후군 위험인자를 측정하고, 컴퓨터 단층촬영으로 피하 지방량과 내장지방량을 측정하였다. 혈청 아디포넥틴 농도는 방사면역법으로 측정하였으며 이를 대사증후군 위험인자와의 상관관계를 비교 분석하였다.

결과 : 혈청 아디포넥틴 농도는 공복 인슐린, HOMA-IR, 수축기 및 이완기 혈압, 허리 엉덩이 둘레, 체질량지수 및 내장지방량과 유의한 음의 상관관계를 보였고, HDL-콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보였다(p value<0.05). 다중회귀분석상 내장지방량, 수축기 혈압 그리고 고밀도 콜레스테롤이 혈청 아디포넥틴 농도를 결정하는 독립변수로 나타났다.

결론 : 본 연구를 통해 폐경 전 비만여성에서 감소된 혈청 아디포넥틴 농도는 대사증후군 관련인자와 밀접한 관련이 있고, 내장지방의 증가에 따른 혈중 아디포넥틴의 감소는 대사증후군의 위험인자와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Stevens J, Keil JE, Rust PF, Tyroler HA, Davis CE, Gazes PC. *Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white women. Arch Intern Med* 152:1257-1262, 1992
- 2) Stevens J, Plankey MW, Williamson DF, Thun MJ, Rust PF, Palesch Y, O'Neil PM. *The body mass index-mortality relationship in white and African American women. Obes Res* 6:268-277, 1998
- 3) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y. *Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. Atherosclerosis* 107:239-246, 1994
- 4) Hauner H. *Insulin resistance and the metabolic syndrome: a challenge of the new millennium. Eur J Clin Nutr* 56:S25-S29, 2002
- 5) Lopez-Candales A. *Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. J Med* 32:283-300, 2001
- 6) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. *Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. Ann N Y Acad Sci* 892:146-154, 1999
- 7) Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. *Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. Intern Med* 38:202-206, 1999
- 8) Ozata M, Ozdemir IC, Lincinio J. *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. J Clin Endocrinol Metab* 84:3686-3695, 1999
- 9) Simomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. Nat Med* 2:800-803, 1996
- 10) Saltiel AR. *You are what you secrete. Nat Med* 7:887-888, 2001
- 11) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med* 7:941-946, 2001
- 12) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-2476, 1999
- 13) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation* 106:2767-2770, 2002
- 14) Snehaltha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A. *Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. Diabetes Care* 26:3226-3229, 2003
- 15) Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, Nakai Y, Ishibashi S. *Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism* 52:1274-1278, 2003
- 16) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in*

- man. Diabetologia* 28:412-419, 1985
- 17) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1).* *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289, 1996
- 18) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. *A novel serum protein similar to CIq, produced exclusively in adipocytes.* *J Biol Chem* 270:26746-26749, 1995
- 19) Hu E, Liang P, Spiegelman BM. *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity.* *J Biol Chem* 271:10697-10703, 1996
- 20) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity.* *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
- 21) Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, Rosato FE, Goldstein BJ. *Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone.* *J Clin Endocrinol Metab* 87:5662-5667, 2002
- 22) Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. *Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance.* *Neth J Med* 61:194-212, 2003
- 23) Kern PA, di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression.* *Diabetes* 52:1779-1785, 2003
- 24) Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Oguma Y, Takei I, Saruta T. *Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes.* *Metabolism* 51:314-317, 2002
- 25) Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. *Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients.* *Diabetes Care* 25:376-380, 2002
- 26) Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. *Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors.* *Diabetes* 52:1655-1663, 2003
- 27) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.* *JAMA* 285:2486-2497, 2001
- 28) Bjorntorp P. *Abdominal obesity and the development of noninsulin dependent diabetes mellitus.* *Diabetes Metab Rev* 4:615-622, 1988
- 29) Grundy SM. *Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome.* *Am J Cardiol* 83:25F-29F, 1999
- 30) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. *Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians.* *Obes Res* 10:1104-1110, 2002
- 31) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599, 2000
- 32) Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia.* *J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-2769, 2002
- 33) Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. *Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension.* *Am J Hypertens* 16:72-75, 2003
- 34) Huang KC, Chen CL, Chuang LM, Ho SR, Tai TY, Yang WS. *Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescent females.* *J Clin Endocrinol Metab* 88:4130-4134, 2003
- 35) Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. *Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure.* *Diabetes Care* 25:971-976, 2002
- 36) Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. *Adiponectin in essential hypertension.* *J Nephrol* 15:507-511, 2002
- 37) 김미진, 이연, 이병준, 윤재호, 신상열, 신영구, 정춘희. 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 adiponectin과 인슐린저항성과의 관계. *당뇨병* 27:260-271, 2003
- 38) Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. *Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin*

- are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes 50:1126-1133, 2001*
- 39) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. *PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes 50:2094-2099, 2001*
- 40) Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. *Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. Endocrinology 143:998-1007, 2002*
- 41) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 86:1930-1935, 2001*