

제2형 당뇨병환자에서 대사증후군 동반 여부에 따른 아디포넥틴의 특징

동아대학교 의료원 내분비대사내과¹, 동아대학교 의과대학 약리학교실², 동아대학교 대학원³,
동아대학교 의과대학연구원 당뇨병센터⁴, 효성시티병원 내과⁵, 수영한서병원 내과⁶

박자영⁵ · 김자원^{1,3} · 김지민⁶ · 한 영^{3,4} · 박수경¹ · 목지영¹ · 박미경^{1,4} · 이혜정^{2,4} · 김덕규^{1,4}

Adiponectin Concentrations in Type 2 Diabetic Patients with or without Metabolic Syndrome

Ja Young Park⁵, Ja Won Kim^{1,3}, Ji Min Kim⁶, Ying Han^{3,4}, Soo Kyung Park¹, Ji Young Mok¹, Mi Kyoung Park^{1,4},
Hye Jeong Lee^{2,4}, Duk Kyu Kim^{1,4}

Division of Endocrinology and Metabolism¹, Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center;

Department of Pharmacology², College of Medicine, Dong-A University;

Department of Medicine³, Dong-A University Graduate School;

Diabetes Center⁴, Dong-A University Medical Sciences Research Institute;

Department of Internal Medicine⁵ Hyosung City Hospital; and

Department of Internal Medicine⁶, Hanseo Hospital

Abstract

Background: Adipocytes produce several adipokines that modulate insulin action as well as glucose and lipid metabolism. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum adiponectin concentrations and metabolic syndrome (MS) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: This study included 127 type 2 diabetic patients (males 63, females 64). The subjects were divided into two groups as with or without metabolic syndrome (MS(+) or MS(-)). The MS was diagnosed by International Diabetes Federation. Serum adiponectin, leptin, fasting plasma insulin, glucose, glycated hemoglobin, lipid profile, white blood corpuscle (WBC), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), uric acid and C-reactive protein (CRP) were examined.

Results: Serum adiponectin concentrations were significantly lower in MS(+) than MS(-) ($4.8 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ vs $7.6 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$, $7.6 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ vs $11.5 \pm 7.2 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.05$ in males and females). After adjustment for age and body mass index (BMI), in MS (+), the serum levels of adiponectin correlated positively with high density lipoprotein - cholesterol (HDL-C) and negatively with height, body weight, ALT and CRP. In MS(-), the serum levels of adiponectin correlated positively with HDL-C and negatively with diastolic blood pressure (DBP), triglyceride and CRP. By multiple regression analysis, no parameters were independently correlated with serum adiponectin concentrations in MS(+), while DBP and HDL-C were independently related to serum adiponectin concentrations in MS(-).

Conclusion: Serum adiponectin concentrations were lower in type 2 diabetic patients with MS than without MS. There were no significant parameters related to decrease serum adiponectin concentrations in MS. But further study is needed to confirm this result. (KOREAN DIABETES J 32:224-235, 2008)

Key Words: Adiponectin, Metabolic syndrome, Type 2 diabetes

서 론

지방조직은 에너지 저장소이고, 또한 여러 종류의 호르몬, 즉 사이토카인, 성장인자, 보체단백 그리고 아디포카인(adipokine)을 분비함으로써 에너지 대사, 인슐린저항성과 지질/탄수화물 대사, 면역기능, 염증반응, 혈관벽 및 혈압 유지, 및 생식기능, 심혈관계 등에 중요한 영향을 주는 내분비 기관으로 알려져 있다¹⁾.

지방조직에서 분비되는 물질인 아디포카인으로는 유리지방산(FFA), 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin), 종양괴사인자(TNF- α), 인터루킨(ILs) 등이 있다^{2,3)}. 이 중 아디포넥틴은 거의 전적으로 지방 세포에서만 분비되며 콜라겐 VIII, 콜라겐 X, 보체단백 C1q와 유사한 구조를 가지며, 총 혈장 단백질의 0.01%로서 혈중에서 비교적 고농도(평균 5~10 $\mu\text{g/mL}$)로 분포된다. 아디포넥틴은 full length 분자로서 N terminal쪽의 콜라겐 영역과 globular C-terminal domain fragments로 구성된다. 대부분은 혈중에서 저분자량체(low molecular weight), 중간분자량체(middle molecular weight), 12-mers or 18-mers 고분자량체(high molecular weight) 등과 같이 다양한 형태로 존재하는데 각 isoform마다 활성이 다른 것으로 알려져 있다⁴⁾.

아디포넥틴은 당과 지질대사를 조절하거나 인슐린감수성을 증가시키고, 혈관 내피 세포에 대해 항염증 작용을 함으로써 대사질환이나 심혈관질환에 중요한 역할을 한다^{5,6)}. 특히 비만하거나 인슐린저항성이 있는 경우^{6,7)} 그리고 제2형 당뇨병환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도가 감소하는 것으로 알려져 있고^{8,9)}, 대사증후군에서도 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹³⁾. 또한 저아디포넥틴혈증은 동맥경화질환의 새로운 위험인자로 대두되고 있고, 제2형 당뇨병이나 대사증후군 발생에 있어 독립적 위험인자임이 여러 인종 집단에서 보고된 바 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 그리고 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군을 동반할 경우에 당뇨병성 대혈관 합병증의 발병률이 더 높다고 한다.

이러한 결과로 볼 때 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군을 동반한 경우 아디포넥틴은 동반하지 않는 경우에 비하여 아디포넥틴이 더 감소할 것으로 가정할 수 있으나 이러한 가설을 확인한 국내 연구는 아직 없었다. 이에 저자들은 제2형 당뇨병환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도가 대사증후군의 동반 여부에 따라 차이가 있는지를 알아보고자 하였으며, 또한 이러한 차이에 영향을 주는 인자가 무엇인지를 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 11월부터 2006년 11월까지 동아대학교병원 내분비내과에서 제2형 당뇨병으로 진단된 후 외래를 통해 추적 관찰 중인 환자 127명을 대상으로 하였다. 모든 임상 자료는 진료기록부에 기록된 자료에 의존하였으며 후향적 조사를 시행하였다. 연구대상자 중에서 제1형 당뇨병환자, 연령이 20세 미만 및 80세 이상인 경우, 제2형 당뇨병환자 중에서 혈청 아디포넥틴의 농도에 영향을 줄 수 있는 인슐린과 thiazolidinediones (TZD)의 약물을 사용하는 경우, 베타 교감 신경계 자극제와 당류 코르티코이드를 투여하는 천식환자, 혈당조절이 불량한 환자(당화혈색소 > 10%), 신기능에 이상이 있는 환자(Creatinine > 1.5 mg/dL), 간기능장애, 갑상선질환, 종양성질환을 동반한 경우, 임신한 경우 그리고 급성 질환이나 임상적으로 명백한 감염이 있는 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 신체 측정

체질량지수(body mass index, BMI)는 가벼운 옷차림을 한 상태에서 측정된 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 계산되었다. 허리둘레는 숙련된 동일한 측정자에 의해서 기립자세에서 늑골의 최하부와 골반장골 사이의 중앙 부위중 제일 잘록한 부위에서 줄자로 측정되었다.

2) 수축기 혈압 및 이완기 혈압의 측정

혈압 측정은 10분 이상 안정 상태를 취하게 한 후 앉은 자세로 수은 혈압계를 이용하여 간호사가 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다.

3) 아디포넥틴과 렙틴의 측정

대상 환자는 최소 10시간 이상 금식 후 채혈을 1회 실시하였다. 혈청 아디포넥틴은 방사면역측정법(Linco Research, St. Charles)으로 측정되었다. 혈청 아디포넥틴의 민감성은 100 μL 크기의 표본을 사용 시 1 ng/mL 이었다. 관찰자내 변이 계수 및 관찰자 간 변이 계수는 각각 3.59%, 9.25%였다. 혈청 렙틴은 방사면역측정법(Linco, St. Charles)으로 측정되었다. 렙틴의 민감성은 0.5 ng/mL 이었고 관찰자내 변이 계수 및 관찰자 간 변이 계수는 각각 8.3%, 6.2%였다.

4) 혈당, 혈청 인슐린 및 HOMA^{IR}, 지질 농도 측정

혈당은 Hexokinase법 (UV)을 이용하여 측정 (Toshiba, Tokyo, Japan)되었고, 당화혈색소는 high performance liquid chromatography (TOSOH, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정되었다. 혈청 인슐린 농도는 방사면역측정법 (DPC, Los Angeles)으로, 인슐린저항성의 지표인 HOMA^{IR} (homeostasis model assessment of insulin resistance)는 아래의 공식으로 계산되었다¹⁷⁾.

$$\text{HOMA}^{\text{IR}} = [\text{공복인슐린} (\mu\text{IU/mL}) \times \text{공복혈당} (\text{mmol/L}) / 22.5]$$

혈청 총콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 enzymatic (color)법으로 (Toshiba, Tokyo, Japan), 중성지방은 glycerol 소거법으로 측정되었다. 저밀도 콜레스테롤 농도는 중성지방이 400 mg/dL 미만인 경우에 한하여 Friedewald formula¹⁸⁾에 의하여 계산되었다.

5) 생화학 검사

Toshiba사의 Chemistry Analyzer를 이용하여 생화학 검사를 시행하였다. Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT)는 NADH depletion 법으로, uric acid는 uricase법으로 측정되었다. C-reactive protein (CRP)는 TIA면역 비탁법으로 측정되었다. 24시간 미세알부민뇨량은 방사선면역측정법 (DPC, Los Angeles)을 이용하여 검사되었다.

6) 대사증후군의 진단 기준

대사증후군은 2005년 발표된 세계당뇨병연맹 (International Diabetes Federation, IDF)의 새로운 진단기준에 의하여 진단하였다¹⁹⁾. 연구대상 환자의 허리둘레가 남자는 90 cm 이상, 여자는 80 cm 이상이면서, 다음 중 한 가지 이상을 동반하는 경우를 대사증후군으로 진단하였다.

- ① 중성지방이 150 mg/dL을 초과하거나 중성지방의 이상에 대한 특별한 치료를 받고 있는 경우
- ② 고밀도 지단백 콜레스테롤이 남자는 40 mg/dL 미만, 여자는 50 mg/dL 미만인 경우 또는 고밀도 지단백 콜레스테롤의 이상에 대한 특별한 치료를 받고 있는 경우
- ③ 수축기 혈압 130 mmHg 혹은 이완기 혈압 85 mmHg 이상이거나, 이전에 고혈압을 진단 받고 항고혈압제를 복용하는 경우

상기 진단기준에 의한 대사증후군의 동반여부와 성별에 따라서 환자를 나누어 살펴보았다.

3. 통계 분석

통계 분석에는 SAS v 9.1를 이용하였다. 왜곡 분포 (skewed distribution)을 보이는 변수에 대해서는 로그 변형 (logarithmic transformation)을 실시하였다. 성별로 구분하여 대사증후군을 동반한 군 (MS(+))과 동반하지 않은 군 (MS(-)) 간의 비교를 independent t-test 을 이용하여 분석하였고, 모든 자료를 평균 \pm 표준 편차로 기술하였다. 혈청 아디포넥틴 농도와 대사성 위험인자와 대사지표, 신체계측치와 상관 분석을 함에 있어서 Spearman과 Pearson's correlation coefficient 이 이용되었고, 연령, 체질량지수를 보정한 후 편상관분석 (partial correlation coefficient)을 시행하였다. 혈청 아디포넥틴의 농도에 가장 영향을 주는 인자를 찾기 위해 중선형 회귀분석을 시행하였다. 대사증후군의 subgroup 간의 혈청 아디포넥틴의 농도차를 비교하기 위해 GLM (general linear model)으로 분석하였다. 모든 통계분석의 결과에 있어서 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 전체 대상자들의 임상적 특징

전체 대상자는 127명의 제2형 당뇨병환자 중에서 MS(+)군이 80명 (남자 40명, 여자 40명)이었고, MS(-)군이 47명 (남자 23명, 여자 24명)이었다.

연구 대상의 평균 연령은 59 ± 12 세이고, 당뇨병의 유병 기간은 평균 8.5 ± 6.6 년으로 남녀 모두 MS(+)군과 MS(-)군 사이에 유의한 차이가 없었다. 혈압과 공복혈당과 당화혈색소에서도 두 군 사이에서 유의한 차이가 없었다.

평균 몸무게는 65.5 ± 10.6 kg이고, 평균 체질량지수는 25 ± 4 kg/m²이고 평균 허리둘레는 89.4 ± 8.2 cm였다. 몸무게와 체질량지수는 MS(+)군에서 MS(-)군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 1).

한편 여자에서 중성지방 농도는 MS(+)군에서 MS(-)군에 비해 유의하게 높았으며 고밀도 지단백 콜레스테롤 수치는 MS(+)군에서 MS(-)군에 비해 유의하게 낮았다. 그러나 남자에서는 중성지방 농도와 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도 모두 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

인슐린저항성을 나타내는 HOMA^{IR}과 공복 인슐린 농도는 남자의 경우 MS(+)군에서 MS(-)군에 비하여 유의하게 높았다 (Table 1).

2. 혈청 아디포카인 농도의 특징

혈청 아디포넥틴의 농도는 남녀 모두 MS(+)군에서 유의

Table 1. Clinical, anthropometric and metabolic characteristics of type 2 diabetic Patients

Males	MS(+) (n = 40)	MS(-) (n = 23)	P value
Age (years)	56 ± 11	55 ± 18	NS
DM duration (years)	8.6 ± 6.0	9.3 ± 7.2	NS
Height (m)	1.69 ± 0.06	1.69 ± 0.06	NS
Weight (kg)	73.6 ± 7.7	66.4 ± 6.9	< 0.01
BMI (kg/m ²)	25 ± 5	23 ± 2	< 0.05
WC (cm)	93.5 ± 3.8	84.9 ± 3.8	< 0.001
SBP (mmHg)	126 ± 16	123 ± 11	NS
DBP (mmHg)	78 ± 9	76 ± 7	NS
TC (mg/dL)	185 ± 32	185 ± 29	NS
TG (mg/dL)	190 ± 136	138 ± 88	NS
HDL-C (mg/dL)	41 ± 12	43 ± 13	NS
LDL-C (mg/dL)	107 ± 34	119 ± 31	NS
FBS (mg/dL)	173 ± 53	154 ± 52	NS
HbA 1C (%)	8.4 ± 1.5	7.8 ± 1.4	NS
Insulin (uIU/mL)	9.2 ± 9.7	5.2 ± 4.8	< 0.05
HOMA-IR	4.4 ± 3.6	2.4 ± 1.1	< 0.01

Females	MS(+) (n = 40)	MS(-) (n = 24)	P value
Age (years)	62 ± 10	63 ± 9	NS
DM duration (years)	9 ± 7	7 ± 6	NS
Height (m)	1.55 ± 0.07	1.55 ± 0.04	NS
Weight (kg)	64.0 ± 8.4	54.0 ± 9.9	< 0.001
BMI (kg/m ²)	26 ± 3	22 ± 4	< 0.01
WC (cm)	92.6 ± 7.8	80.2 ± 8.6	< 0.001
SBP (mmHg)	125 ± 10	123 ± 10	NS
DBP (mmHg)	78 ± 7	75 ± 6	NS
TC (mg/dL)	192 ± 41	206 ± 31	NS
TG (mg/dL)	164 ± 113	110 ± 43	< 0.01
HDL-C (mg/dL)	45 ± 8	53 ± 12	< 0.01
LDL-C (mg/dL)	115 ± 35	124 ± 25	NS
FBS (mg/dL)	158 ± 55	130 ± 53	NS
HbA1C (%)	8.1 ± 1.6	7.7 ± 1.8	NS
Insulin (uIU/mL)	7.3 ± 8.1	4.8 ± 6.9	NS
HOMA-IR	3.5 ± 4.5	1.6 ± 2.6	NS

Data are expressed as means ± standard deviation. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MS(+), with metabolic syndrome; MS(-), without metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; WC, waist circumference; NS, not significant.

하게 더 낮았다. 남자에서 MS(+)군의 농도(4.77 ± 2.38 $\mu\text{g/mL}$)가 MS(-)군의 농도(7.57 ± 5.78 $\mu\text{g/mL}$)보다 유의하게 낮았다(Fig. 1A). 여자에서도 MS(+)군의 농도(7.56 ± 3.68 $\mu\text{g/mL}$)가 MS(-)군의 농도(11.51 ± 7.16 $\mu\text{g/mL}$)보다 유의하게 낮았다($P < 0.05$) (Fig. 1A).

남자에서 혈청 렙틴 농도는 MS(-)군의 농도(3.95 ± 1.98 ng/mL)에 비해 MS(+)군의 농도(5.71 ± 3.32 ng/mL)가 유

의하게 높았으나($P < 0.05$) (Fig. 1B), 여자에서 혈청 렙틴의 농도는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1B).

3. 대사적 Parameter 지표의 특징

여자에서 백혈구 수치가 MS(+)군에서 MS(-)군에서의 비하여 유의하게 높았으나 남자에서는 양 군 간에 백혈구 수치는 차이가 나타나지 않았다. 남자에서 요산 수치는 MS(+)

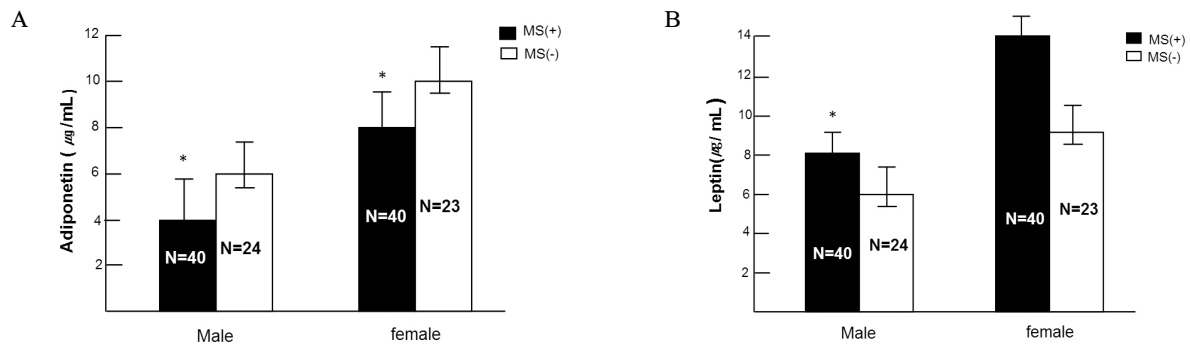


Fig. 1. Serum adiponectin and leptin concentrations in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome (MS(+)) and without metabolic syndrome (MS(-)). * $P < 0.05$ vs MS(-).

Table 2. Characteristics of metabolic parameters in type 2 diabetic patients

Males	MS(+) (n = 40)	MS(-) (n = 23)	P-value
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7.88 ± 2.31	7.26 ± 1.91	NS
AST (IU/L)	26 ± 12	24 ± 9	NS
ALT (IU/L)	36 ± 21	29 ± 17	NS
Uric acid (mg/dL)	6.0 ± 1.8	4.8 ± 1.1	< 0.01
CRP (mg/dL)	0.20 ± 0.21	0.26 ± 0.35	NS
Microalbumin (mg/g)	88.10 ± 109.81	45.92 ± 71.54	NS

Females	MS(+) (n = 40)	MS(-) (n = 24)	P-value
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7.00 ± 1.69	5.58 ± 1.66	< 0.01
AST (IU/L)	27 ± 16	25 ± 15	NS
ALT (IU/L)	33 ± 22	25 ± 17	NS
Uric acid (mg/dL)	4.5 ± 1.4	4.7 ± 1.7	NS
CRP (mg/dL)	0.22 ± 0.33	0.21 ± 0.28	NS
Microalbumin (mg/g)	43.07 ± 85.68	68.06 ± 140.63	NS

Data are expressed as means \pm standard deviation. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; MS(+), with metabolic syndrome; MS(-), without metabolic syndrome; WBC, white blood corpuscle; NS, not significant.

군에서 MS(-)군에 비하여 유의하게 높았다 (Table 2).

4. 혈청 아디포넥틴 농도와 각 변수와의 상관관계

1) 신체체중지수와의 상관관계

전체 대상 환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 체질량지수, 키, 몸무게, 허리둘레와 음의 상관관계를 보였고 연령과 체질량지수를 보정한 후에는 키와 몸무게와 음의 상관관계가 있음을 보였다 (Table 3). 그러나 MS(+)군과 MS(-)군에서 키와 몸무게와 혈청 아디포넥틴의 농도는 음의 상관관계를 보여주었고, 연령과 체질량지수를 보정한 후에도 MS(+)군에서는 지속적으로 음의 상관관계를 보였으나, MS(-)군에서는 상관관계가 없는 것으로 나타났다 (Table 4).

2) 지질, 대사지표들과 상관관계

아디포넥틴 농도와 중성지방 농도의 상관관계를 보면 전체 대상 환자 ($r = -0.35$, $P < 0.0001$)와 MS(-) ($r = -0.51$, $P < 0.01$)군에서는 연령, 체질량지수 보정과 상관없이 음의 상관관계를 보였으나 MS(+)군에서는 그러한 상관관계를 보이지 않았다 (Table 3, 4).

혈청 아디포넥틴 농도와 고밀도 지단백 콜레스테롤과의 상관관계를 보면 전체 대상 환자 ($r = 0.39$, $P < 0.0001$), 와 MS(+) ($r = 0.27$, $P < 0.05$), (-)군 ($r = 0.47$, $P < 0.01$) 모두에서 양의 상관관계를 보였다. 이러한 상관관계는 연령, 체질량지수를 보정한 후에도 지속적으로 나타났다 ($r = 0.41$, $P < 0.0001$ vs $r = 0.27$, $P < 0.05$ vs $r = 0.48$, P

Table 3. Simple correlation and partial correlation of serum adiponectin concentration with other parameters in type 2 diabetic patients

	Simple correlation		Adjusted for age, BMI	
	R-value	P-value	R-value	P-value
Age (years)	0.21	< 0.05		
BMI (kg/m ²)	-0.19	< 0.05		
Height (m)	-0.34	< .0001	-0.35	< 0.05
Weight (kg)	-0.39	< .0001	-0.38	< 0.05
WC (cm)	-0.21	< 0.05	-0.12	NS
TG (mg/dL)	-0.35	< .0001	-0.34	< 0.01
HDL-C (mg/dL)	0.39	< .0001	0.41	< .0001
ALT (IU/L)	-0.25	< 0.01	-0.27	< 0.01
Uric acid (mg/dL)	-0.25	< 0.01	0.10	NS
CRP (mg/dL)	0.05	NS	-0.47	< 0.01

BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; WC, waist circumference NS, not significant.

Table 4. Simple correlation and partial correlation of serum adiponectin concentration in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome

	MS(+)				MS(-)			
	Simple correlation		Adjusted for age, BMI		Simple correlation		Adjusted for age, BMI	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Age (years)	0.24	< 0.05			0.13	NS		
BMI (kg/m ²)	0.01	NS			-0.21	NS		
Height (m)	-0.38	< 0.05	-0.44	< 0.05	-0.33	< 0.05	-0.16	NS
Weight (kg)	-0.29	< 0.05	-0.47	< 0.05	-0.36	< 0.05	-0.15	NS
WC (cm)	0.03	NS	-0.09	NS	-0.2	NS	0.03	NS
SBP (mmHg)	0.12	NS	0.17	NS	-0.14	NS	-0.2	NS
DBP (mmHg)	0.14	NS	0.11	NS	-0.22	NS	-0.35	< 0.05
TG (mg/dL)	-0.2	NS	-0.18	NS	-0.51	< 0.01	-0.49	< 0.01
HDL-C (mg/dL)	0.27	< 0.05	0.27	< 0.05	0.47	< 0.01	0.48	< 0.01
LDL-C (mg/dL)	0.04	NS	-0.02	NS	-0.26	NS	-0.17	NS
AST (IU/L)	-0.06	NS	-0.14	NS	-0.11	NS	-0.14	NS
ALT (IU/L)	-0.18	NS	-0.3	< 0.05	-0.19	NS	-0.29	NS
Uric acid (mg/dL)	-0.16	NS	0.04	NS	-0.36	< 0.05	0.1	< 0.05
CRP (mg/dL)	-0.08	NS	-0.37	< 0.05	0.2	NS	-0.64	< 0.05
Leptin (ng/mL)	0.38	< 0.01	0.21	NS	-0.23	NS	0.36	NS

ALT alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MS(+), with metabolic syndrome; MS(-), without metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; WC, waist circumference; NS, not significant.

< 0.01) (Table 3, 4).

연령과, 체질량지수를 보정한 후에, 전체 대상 환자와 MS(+)군에서는 혈청 아디포넥틴 농도와 ALT가 음의 상관관계를 보였으나 MS(-)군에서는 이러한 상관관계를 보이지 않았다 (Table 3, 4).

연령과 체질량지수를 보정한 후에, 전체 대상 환자 ($r = -0.47, P < 0.01$)와 MS(+) ($r = -0.37, P < 0.05$)군과 MS(-)

($r = -0.64, P < 0.05$)군 모두에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 CRP와 음의 상관관계를 보였다 (Table 3, 4). 그러나 다변량 회귀분석의 결과 MS(+)군에서는 어떤 인자도 혈청 아디포넥틴의 농도와 독립적인 관련성을 갖지 않았으며, MS(-)군에서만 이완기 혈압과 고밀도 지단백 콜레스테롤이 독립적으로 관련성이 있는 인자로 나타났다 (Table 5).

Table 5. Multiple linear regression analysis for fasting adiponectin concentrations

	Independent variable	Parameter Estimate	Standar Error	t value	Pr > t
Type 2 DM	Intercept	5.50119	0.98253	5.6	< .0001
	HDL-C (mg/dL)	0.01324	0.0049	2.7	< 0.01
	Height (m)	-2.83214	0.6973	-4.06	< 0.01
Ms(+)	Intercept	3.51245	1.46465	2.4	< 0.05
	Height (m)	-3.68763	1.01291	-3.64	< 0.01
Ms(-)	Intercept	6.62759	1.4672	4.52	< .0001
	DBP (mmHg)	-0.03785	0.01681	-2.25	< 0.05
	HDL-C (mg/d)	0.02756	0.00831	3.31	< 0.01

DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; MS(+), with metabolic syndrome; MS(-), without metabolic syndrome; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; DBP, diastolic blood pressure.

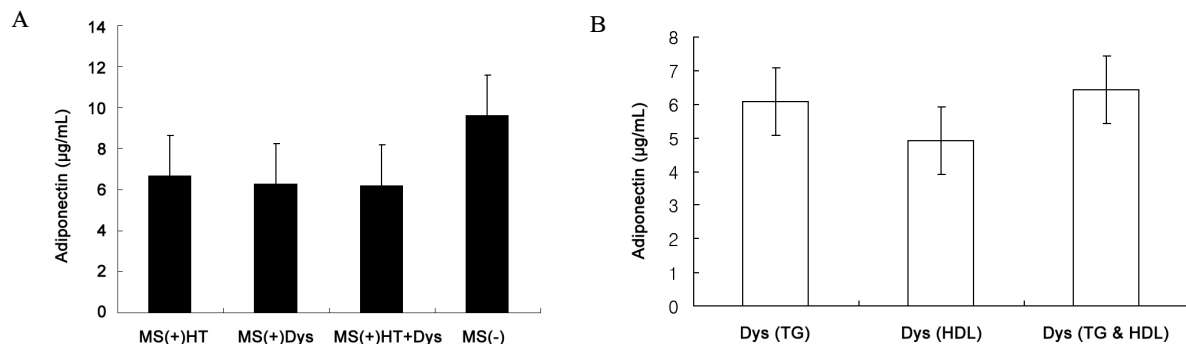


Fig. 2. Serum adiponectin concentrations in subgroups of metabolic syndrome (MS) (panel A). MS(+) HT presents the subgroup of MS with raised blood pressure. MS(+) Dys presents the subgroup of MS with hypertriglyceridaemia and/or low HDL-cholesterol, MS(+) HT+Dys is the subgroup of MS with raised blood pressure and hypertriglyceridaemia and/or low HDL-cholesterol. The serum level of MS(-) was significantly increased than that of each subgroup in MS(+). * $P < 0.05$ vs MS(+). Serum adiponectin concentrations in MS(+) Dys subgroups (panel B). Dys (TG) presents the subgroup of MS with hypertriglyceridaemia. Dys (HDL) presents the subgroup of MS with low HDL-cholesterol. Dys (TG&HDL) presents the subgroup of MS with hypertriglyceridaemia and low HDL-cholesterol. The serum adiponectin concentrations of each subgroup in MS(+) Dys group were not significantly different between them.

3) 랩틴과 상관관계

혈청 아디포넥틴의 농도는 MS(+)군에서 랩틴과 양의 상관관계가 있었으나 연령, 체질량지수를 보정한 후에는 이러한 상관관계가 없었다(Table 4).

5. 대사증후군을 세분한 군에서의 혈청 아디포넥틴의 농도

MS(+)군 ($n = 80$)을 대사증후군을 구성하는 위험인자에 따라 MS(+)HT군 ($n = 5$), MS(+)Dys군 ($n = 31$), 그리고 MS(+)HT + Dys군 ($n = 44$)으로 세분하였다. MS(+)HT군은 연구방법에서 기술한 대사증후군 진단기준 중 세번째 기준을 만족하는 대사증후군으로 정의하였다. MS(+)Dys군은 첫번째 기준 또는 두번째 기준을 만족하는 대사증후군으로 정의하였다. MS(+)HT + Dys군은 세번째 기준과 첫번째 기

준 혹은 두번째 기준 또는 세 기준을 모두 만족하는 대사증후군으로 정의하였다.

MS(-)군 ($n = 46$) 농도가 $9.68 \pm 6.75 \mu\text{g/mL}$ 인데 비해 MS(+)HT군에서 아디포넥틴의 농도는 $6.64 \pm 1.70 \mu\text{g/mL}$, MS(+)Dys군에서는 $6.24 \pm 3.66 \mu\text{g/mL}$, MS(+)HT + Dys군에서는 $6.17 \pm 3.15 \mu\text{g/mL}$ 로 점점 낮아지는 경향을 보였고, 세분한 이 세 군에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 MS(-)군에서의 혈청 아디포넥틴의 농도와 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 MS(+)의 세분한 세 군 사이에서는 아디포넥틴의 농도가 유의한 차이가 없었다(Fig. 2A).

MS(+)Dys군에서의 아디포넥틴의 농도를 그 구성 대사 위험 인자에 따라 다시 세분하여 비교를 해보았다. 즉 고밀도 지단백 콜레스테롤에서만 이상이 있는 군 {Dys (HDL)}

(n = 8)에서 아디포넥틴의 농도는 $4.90 \pm 3.18 \mu\text{g/mL}$ 으로, 중성지방에만 이상이 있는 군 {Dys (TG)} (n = 8)에서의 $6.06 \pm 3.86 \mu\text{g/mL}$ 보다 더 낮은 수치였다. 한편 고밀도 지단백 콜레스테롤과 중성지방 이상을 같이 동반한 환자군 {Dys (TG + HDL)} (n = 15)에서는 혈청 아디포넥틴의 농도가 $6.42 \pm 3.49 \mu\text{g/mL}$ 였다. 그러나 세 군 사이에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2B).

고 찰

혈중 아디포넥틴과 비만과의 상관관계를 살펴보면 비만 군에서 아디포넥틴의 농도가 감소되어 있고, 복부지방이 증가할수록 혈중 아디포넥틴의 농도가 감소하는 것은 알려져 있다. 이러한 아디포넥틴의 감소 기전은 완전히 알려져 있지 않으나 부분적으로는 지방세포와 비례하여 증가하는 TNF- α 와 같은 물질에 의한 억제작용의 결과와 관련되는 것으로 생각되고 있다²⁰. 또한 인슐린은 아디포넥틴 합성에 영향을 주는 호르몬으로 알려져 있는데²¹⁻²³, 인슐린저항성이 있는 사람에서 나타나는 고인슐린혈증은 아디포넥틴의 유전자 발현을 억제하여 혈중 농도가 감소하는 것으로 알려져 있다²⁴. 본 연구를 통하여 저자는 혈청 아디포넥틴의 농도가 인슐린저항성이 높은 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군을 동반하지 않은 경우에 비하여 동반한 경우에 유의하게 감소되었음을 밝혔다. 이러한 아디포넥틴 농도의 감소는 성별에 관계없이 같은 양상을 보여 주었다 (Fig. 1).

본 연구에서 남자 대상군에서 HOMA^{IR}이 대사증후군을 동반하지 않은 군에 비하여 대사증후군을 동반한 군에서 더 높고, 공복 인슐린 농도도 같은 양태를 보여서 인슐린저항성과 이로 인한 고인슐린혈증이 혈청 아디포넥틴의 감소와 상관 관계가 있음을 시사하고는 있다. 그러나 여자 대상군에서는 HOMA^{IR}과 공복 인슐린 농도가 두 군 사이에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그리고 혈청 아디포넥틴 농도와 인슐린저항성을 나타내는 지표인 HOMA^{IR} 그리고 혈청 인슐린 농도 간에도 유의한 상관성이 전체 대상군과 대사증후군을 동반한 군, 동반하지 않은 군 모두에서 나타나지 않았다. 따라서 대사증후군을 동반한 군에서의 아디포넥틴 농도의 감소를 인슐린저항성과 고인슐린혈증만으로는 설명하기는 어려우며^{25,31}. 이는 인슐린저항성 혹은 인슐린 외에도 카테콜라민이나 남성 호르몬^{21,24,27}과 염증성 사이토카인^{20,28}과 약물^{20,24}과 같은 여러 요인들이 아디포넥틴의 농도에 영향을 미치기 때문으로 생각된다. 물론 본 연구에서 인슐린저항성의 측정에서 혈당 클램프방법 (glucose clamp

method)을 이용하지 않고 간접적인 지표인 공복 인슐린과 HOMA^{IR}을 사용하여 그 정확도에 문제가 있었을 수 있다.

혈청 아디포넥틴의 농도는 고혈압, 허혈성 심질환환자, 대혈관 합병증을 동반한 당뇨병환자 등에서 감소되어 있고^{9,29,30}, 신부전 환자에서의 경우 저아디포넥틴혈증이 있으면 심질환에 의한 사망이 더 높은 것이 관찰된 바가 있기에³¹, 아디포넥틴의 감소는 동맥경화질환의 새로운 위험 인자로 인식되고 있다. 동맥경화증에서 아디포넥틴은 염증의 매개자인 대식 세포³², 평활근 세포³³, 혈관내피 등에 작용을 하는 것으로 보이고 있으며 아디포넥틴의 감소가 이러한 염증 환경을 촉발시켜서 동맥경화증을 악화시키는 것으로 생각된다. 저자는 혈청 아디포넥틴의 농도가 연령과 체질량지수를 보정했을 때 전체 대상군과 대사증후군을 동반한 환자군뿐 아니라 동반하지 않은 군 각각에서 염증 반응의 지표인 CRP와 유의한 상관관계가 있음을 밝혔다. 이러한 결과는 다른 논문에서의 보고와 일치되는 것이다^{5,11,34}. 그러나 혈청 CRP 농도는 대사증후군 동반한 군과 동반하지 않은 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 따라서 본 연구의 결과는 대사증후군의 동반 유무와는 상관없이 당뇨병환자에서 흔히 관찰되는 비특이적 염증 반응이 혈청 아디포넥틴의 감소와 연관되어 있음을 시사한다.

본 연구 의하면 여성 ($9.06 \pm 4.91 \mu\text{g/mL}$)은 남성 ($5.82 \pm 3.58 \mu\text{g/mL}$)보다 유의하게 높은 혈청 아디포넥틴 농도를 보였는데 ($P < 0.01$), 이는 이 전에 발표된 연구 결과와 일치하는 것이다^{9,35}. 남성 호르몬이 혈중 아디포넥틴을 감소시키며, 이로 인해 남성에서 당뇨병 및 심혈관질환이 여성에 비해 많이 발생하는 것으로 보고된 바가 있다³⁶. 또한 혈청 아디포넥틴의 농도는 혈중 중성지방, apo B, apo E, CRP, IL-6와는 음의 상관관계를, 고밀도 지단백 콜레스테롤, apo A-1과는 양의 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있다^{34,33}. 본 연구에서도 전체 대상 환자군과 대사증후군을 동반하지 않은 군에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 혈중 중성지방 농도와는 음의 상관관계를, 고밀도 지단백 콜레스테롤 농도와는 양의 상관관계를 보여주었으며 (Table 3, 4), 회귀분석 결과에서 고밀도 지단백 콜레스테롤이 독립적으로 영향을 주는 인자임이 밝혀졌다. 그리고 이완기 혈압이 대사증후군을 동반하지 않은 군에서 유의한 위험성이 있었다. 그러나 대사증후군을 동반한 군에서는 고밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와 아디포넥틴의 농도가 양의 상관관계를 보이나 회귀분석의 결과에서는 통계적으로 유의성이 없는 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과와 앞에서 분석한 결과를 볼 때 중성 지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤의 농도와 CRP는 혈

청 아디포넥틴과 밀접한 상관관계를 가지고 있음을 틀림없으나 독립적으로 대사증후군에서의 혈청 아디포넥틴의 농도 감소와의 관련성을 가지는 인자임을 밝히지는 못했다. 그리고 고혈압과 감소된 고밀도 지단백 콜레스테롤이 높은 인슐린저항성과 연관되어 있다는 것을 전제로 할 때 혈압과 고밀도 지단백 콜레스테롤이 정상일 경우 즉 인슐린저항성이 미미한 경우에는 아디포넥틴 농도에 독립적인 인자로 작용하나 대사증후군이 동반된 경우 즉 인슐린저항성이 있는 경우에는 아디포넥틴의 농도에 독립적인 인자로 작용하지 않음을 알 수 있었다. 상기 결과에서 보면 대사증후군을 동반한 군에 (80명)에 비해 대사증후군을 동반하지 않은 군 (47명)이 적어 비교 대상 군에 포함된 대상 환자의 수에 있어서 불균형을 보이고, 당뇨병 유병기간이 상당한 편차가 나타나는 집단의 이질성으로 나타난 제한점일 수도 있기에 향후 이 부분에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다고 볼 수 있다.

Mojiminiyi 등³⁷⁾에 의하면 제2형 당뇨병환자에서 혈청 아디포넥틴의 농도가 대사증후군의 위험인자를 갖고 있는 갯수에 비례해서 감소하고, 4개 이상의 대사증후군 위험인자를 가진 당뇨병환자에서 혈청 아디포넥틴이 가장 낮은 수치를 보인다고 하였다. 저자도 대사증후군을 세 군 {(MS(+))HT, MS(+))Dys, MS(+))HT + Dys)}으로 나누어서 관찰한 결과 혈청 아디포넥틴의 농도가 대사증후군의 위험인자가 많을수록 낮아지는 경향은 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 본 연구 대상 환자의 수가 많지 않았기에 결론을 얻기가 어려울 것으로 생각되며 향후 이에 대한 추가 연구가 필요하다고 생각된다.

저자는 혈청 아디포넥틴의 농도가 대사증후군의 진단기준에 속하는 이상지질증 중의 위험인자들 상호간에 차이가 있는지를 알기 위하여 MS(+))Dys군을 다시 세분하여 {Dys (TG), Dys (HDL), Dys (TG & HDL)} 비교 관찰하였으나 이 세 군들 사이에서도 아디포넥틴 농도가 통계적으로 유의한 차이를 보여 주지 않았다. 이 결과 역시, 세 군에 속하는 대상 환자들의 수가 많지 않기에 결론을 내리기는 어렵고 정확한 결과를 확인하기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 추가 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로는 제2형 당뇨병환자에서의 혈청 아디포넥틴의 농도는 대사증후군을 동반한 경우가 동반하지 않은 경우에 비해 낮았다. 이러한 혈청 아디포넥틴 농도의 유의한 차이에 독립적으로 영향을 주는 특별한 인자를 발견되지 않았다. 그리고 제2형 당뇨병환자에서 이상지질증에 따른 혈청 아디포넥틴의 농도 변화와 이에 영향을 주는 요소에 대해서

좀 더 많은 환자를 대상으로 추가적인 연구가 수행되어야 하겠다.

요 약

연구배경: 지방세포에서 분비되는 아디포넥틴은 인슐린 감수성을 조절하고 당과 지질대사에 관여하며, 심혈관질환에 중요한 역할을 한다. 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군의 동반 유무에 따라서 혈청 아디포넥틴의 농도 변화를 관찰하고 아울러 혈청 아디포넥틴의 농도에 영향을 주는 인자가 있는지를 살펴보고자 하였다.

방법: 내분비내과 외래를 방문한 127명의 제2형 당뇨병환자 중에서 대사증후군을 동반한 군이 80명 (남자 40명, 여자 40명)이었고, 대사증후군을 동반하지 않은 군이 47명 (남자 23명, 여자 24명)으로, 2005 년 IDF 진단 기준에 따른 대사증후군 유무와 성별에 따라서 나누어 단면적 연구를 시행하였다. 모든 연구대상자 중에서 혈청 아디포넥틴과 렙틴, 공복 혈당, 혈당과 인슐린, 당화혈색소, 혈중 지질, 백혈구, 간기능 검사, 요산, CRP, 체질량지수, 허리둘레, 혈압측정을 실시하였다.

결과: 혈청 아디포넥틴의 농도는 성별에 상관없이 MS(-)군에 비해 MS(+)군이 통계적으로 유의하게 더 낮았다 (남자환자에서 $4.8 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ vs $7.6 \pm 5.8 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.05$, 여자환자에서 $7.6 \pm 3.7 \mu\text{g/mL}$ vs $11.5 \pm 7.2 \mu\text{g/mL}$, $P < 0.05$). MS(+)군에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 고밀도 지단백 콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계가 있었고 ($r = 0.27$, $P < 0.05$), 체중 ($r = -0.47$, $P < 0.05$), 키 ($r = -0.44$, $P < 0.05$), ALT ($r = -0.3$, $P < 0.05$), CRP ($r = -0.37$, $P < 0.05$)와는 유의한 음의 상관관계가 있었다. 한편 MS(-)군에서 혈청 아디포넥틴의 농도는 고밀도 지단백 콜레스테롤과 유의한 양의 상관관계를 보였고 ($r = 0.48$, $P < 0.01$), 또한 이완기 혈압 ($r = -0.35$, $P < 0.05$), 중성지방 ($r = -0.49$, $P < 0.01$), CRP ($r = -0.64$, $P < 0.05$)와는 음의 상관관계를 보였다. 회귀분석 결과 MS(+)군에서는 어느 인자도 혈청 아디포넥틴의 농도에 독립적인 영향을 주지 않는 것으로 나타났으나 MS(-)군이 이완기 혈압과 고밀도 지단백 콜레스테롤이 독립적으로 관여하는 것으로 나타났다.

결론: 성별에 관계없이, 혈청 아디포넥틴의 농도는 제2형 당뇨병환자에서 대사증후군을 동반한 경우, 동반하지 않은 경우에 비하여 유의하게 감소되었다. 본 연구에서는 이러한 혈청 아디포넥틴 농도의 감소에 독립적으로 관련된 특별한 인자는 발견되지 않았지만 이에 대해서는 보완 연구가

필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ahima RS, Flier JS: *Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab* 11:327-32, 2000
2. Shimomura 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* 2:800-3, 1996
3. Spiegelman BM, Flier JS: *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell* 87:377-89, 1996
4. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF: *Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acpr30). J Biol Chem* 277:29359-62, 2002
5. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS: *Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. Diabetes Care* 26:1745-51, 2003
6. 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* 86:1930-5, 2001
7. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia* 46:459-69, 2003
8. 유성태, 박석오, 김세화: 혈중 아디포넥틴 및 레지스틴 농도와 대사성 위험인자와의 상관관계. 대한내분비학회지 20:444-51, 2005
9. 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* 20:1595-9, 2000
10. 박상수, 최경목, 권순범, 류옥현, 류혜진, 박수연, 김희영, 서지아 이계원, 김신곤, 김난희, 최동섭, 백세현: 혈청 아디포넥틴 농도와 대사증후군 발병의 연관성. 대한내분비학회지 19:492-500, 2004
11. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: *Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract* 75:235-40, 2007
12. Kim SM, Cho KH, Park HS: *Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome: Endocr J* 53:247-54, 2006
13. Jang Y, Lee JH, Kim OY, Koh SJ, Chae JS, Woo JH, Cho H, Lee JE, Ordovas JM: *The SNP276G>T polymorphism in the adiponectin (ACDC) gene is more strongly associated with insulin resistance and cardiovascular disease risk than SNP45T>G in nonobese/nondiabetic Korean men independent of abdominal adiposity and circulating plasma adiponectin. Metabolism* 55:59-6, 2006
14. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: *Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. Clin Endocrinol* 61:75-80, 2004
15. Cruz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, Wachter N, Kumate J: *Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. Diabetes Care* 27:1451-3, 2004
16. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T: *Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two year follow-up study in Japanese population. J Clin Endocrinol Metab* 89:87-90, 2004
17. Diabetes Trials Unit, Oxford, URL (2004). HOMA Calculator v2.2: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html/maindoc/publications/>(accessed March 22 2005)

18. Friedewald WT, Levy RT, Fredrickson DS: *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. Clin Chem* 18:449502, 1972
19. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed June 10, 2005)
20. 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: *PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes* 50:20949, 2001
21. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: *Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun* 290:10849, 2002
22. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM: *Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun* 288:11027, 2001
23. 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* 87:56627, 2002
24. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM: *The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes* 51:296874, 2002
25. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL: *Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. Am J Physiol, Endocrinol Metab* 283:8615, 2002
26. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, Reaven PD: *Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin resistant, obese women. Metabolism* 53:2803, 2004
27. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: *Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett* 507: 1426, 2001
28. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R: *Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun* 301: 104550, 2003
29. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group, Coronary artery disease: *Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85-9, 2003
30. 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* 15:507-11, 2002
31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol* 13:134-41, 2002
32. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation* 109: 2046-9, 2004
33. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi

- M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adipocyte derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation* 105:2893-8, 2002
34. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-9, 2002
35. Nishizawa T, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Furuyama N, Matsuzawa Y: *Androgen decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte derived protein. Diabetes* 51:2734-41, 2002
36. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka 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
37. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A: *Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. Int J Obes* 31:213-20, 2007