

Adiponectin과 체내 지방분포, 인슐린 저항성, 콜레스테롤의 상관관계

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 심혈관센터
권기환 · 곽재진 · 박시훈

Relationship of Adiponectin to Body fat Distribution, Insulin Sensitivity and Plasma Lipoproteins : in Healthy Premenopausal Women

Kihwan Kwon, MD, Jae Jin Kwak, MD and Si Hoon Park, MD

Department of Internal Medicine, Cardiovascular Center, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The precise mechanism linking obesity and vascular disease is still unclear. Previous studies have demonstrated that the plasma levels of adiponectin, an adipose-derived hormone, decrease in obese subjects, and that hypoadiponectinemia are associated with ischemic heart disease. In this study, we investigated the determinant factors of plasma adiponectin concentration in healthy premenopausal women. **Subjects and Methods :** We analyzed the plasma adiponectin concentrations in healthy, obese premenopausal women ($n=37$, BMI ≥ 25 Kg/m²) and in age-matched, healthy, non-obese premenopausal women ($n=23$, BMI < 25 Kg/m²). The visceral and subcutaneous fat areas were measured by CT scan. **Results :** Plasma levels of adiponectin in the obese subjects were lower than those in the non-obese subjects (3.24 ± 1.08 vs. 4.90 ± 2.06 μ g/ml, $p<0.01$). Significant, univariate, inverse correlations were observed between plasma adiponectin levels and visceral fat areas ($r=-0.643$, $p<0.001$), and between adiponectin levels and subcutaneous fat areas ($r=-0.407$, $p<0.01$). In univariate analysis, adiponectin was directly related to insulin sensitivity, hsCRP, triglyceride, HDL and LDL cholesterol. In multivariate analysis, visceral fat areas ($\beta=-0.483$, $p=0.001$) and HDL cholesterol remained significantly related to plasma adiponectin concentrations ($\beta=0.283$, $p<0.05$). **Conclusion :** These results suggest that HDL cholesterol and visceral fat mass were independently associated with plasma concentrations of adiponectin. (Korean Circulation J 2003;33(11):1004-1010)

KEY WORDS : Adiponectin ; HDL cholesterol ; Visceral fat ; Insulin resistance ; Atherosclerosis.

서 론

비만, 특히 복부 내장지방의 축적은 당뇨병, 고지혈증,

논문접수일 : 2003년 8월 7일
심사완료일 : 2003년 8월 25일
교신저자 : 권기환, 158-710 서울 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의과대학 내과학교실 심혈관센터
전화 : (02) 2650-2640 · 전송 : (02) 2650-2076
E-mail : kankadin@ewha.ac.kr

고혈압 등의 주요 위험인자로 알려져 있으며, 궁극적으로는 동맥경화의 주요한 원인으로 알려져 있다.¹⁾ 그러나 이러한 비만과 동맥경화증 간의 정확한 생화학적 기전은 알려져 있지 않다. 최근 연구들에서 지방세포가 단순히 지방의 축적에만 관여하는 것이 아니라 여러 종류의 cytokine들을 분비하여 전체 대사과정에 능동적으로 관여한다고 알려지고 있으며,²⁻⁷⁾ 이들을 “adipokine” 이라고 명하고 있다. 이러한 adipokine에는 tumor nec-

rosis factor (TNF- α),²⁾ plasminogen activator inhibitor-1,³⁾ leptin,⁴⁾ adiponectin,⁵⁾ 그리고 interleukin-6 등⁶⁾이 있으며, 비만환자에서 대사장애와 동맥경화증의 발생에 이러한 adipokine의 조절 장애가 관여한다는 연구결과들이 있어 주목되고 있다.⁷⁾

Adiponectin은 apM1, Acrp30, GBP28, adipoQ 등으로 알려진 지방세포 특이 cytokine으로서 collagen VIII collagen X 그리고 complement factor C1q 등과 비슷한 구조(homologous)를 가진다.⁸⁻¹¹⁾ Adiponectin은 전체 혈장 단백질의 0.01%를 차지할 만큼 중요한 혈장 단백질이다.¹²⁾ TNF- α 나 leptin, 그리고 resistin같은 adipokine은 비만환자에서 증가하지만¹³⁾ adiponectin의 혈중 농도는 비만환자에서 감소한다.¹²⁾ 또한 adiponectin의 혈중 농도는 제 2형 당뇨병¹⁴⁾과 동맥경화증에 의한 심혈관계질환 환자에서 감소한다고 보고되고 있고,⁵⁾ Pima 인디언을 대상으로 한 연구에서는 adiponectin의 혈중농도 감소가 인슐린 저항성의 증가와 관련 있다는 보고도 있다.¹⁵⁾ 더 나아가서 adiponectin의 감소는 동맥경화증의 주요 위험인자인 고지혈증과 연관 있으며,¹⁶⁾ PPAR- γ agonist인 thiazolidinedione을 투약했을 때 adiponectin의 혈중농도는 증가한다.¹⁷⁾

위와 같은 사실들을 종합해 볼 때, adiponectin 혈중농도의 감소는 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 고지혈증과 연관되어 있으며, 결과적으로 동맥경화증의 발생과 밀접한 관계가 있다고 할 수 있다. 따라서 adiponectin의 작용기전과 분비에 영향을 미치는 요인에 대한 이해는 동맥경화증에 의한 심혈관계질환을 예방하는데 중요하다고 생각된다.

본 연구에서는 adiponectin의 혈중농도와 동맥경화증의 위험인자, 그리고 체내 지방분포 사이의 관계를 통해 adiponectin의 분비에 영향을 주는 인자를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

비만클리닉 내원 환자 중 체질량지수(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 이면서 주 1회 이하의 운동량을 가진 20~45세 사이의 폐경전 여성을 연구대상으로 하였다. 자기기입 설문지 및 이학적 검사를 통해 고혈압, 당뇨, 심혈관계 질환, 뇌졸중, 고지혈증, 우울증 및 불안장애 등의 병력을 가진

경우, 흡연자인 경우, 최근 3개월간 갑작스런 체중변화가 있었던 경우를 제외 하였고, 혈액검사를 통해 급성 간 질환이나, 염증성 질환, 갑상선 질환이 있는 경우는 제외하였다.

대조군은 BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 이면서 주 1회 이하의 운동량을 가진 폐경전 지원자 여성으로 나이를 비만군에 대해 짝짓기(matching)한 후 동일한 제외 기준을 적용하였다. 대상환자 모두 본 연구의 목적과 과정을 이해하였고, 동의서를 통해 동의를 얻은 후 연구를 시작하였다.

방 법

월경주기에 의한 estradiol농도의 차이를 배제하기 위해서 모든 검사는 생리 주기 중 마지막 월경시작일로부터 10일 이내의 여포기(follicular phase)에 시행하도록 하였다.

이학적 검사 및 신체계측

본 연구의 목적과 취지를 이해한 연구보조자로 하여금 키는 신발을 벗고 0.1 cm까지, 체중은 가벼운 옷차림으로 0.1 kg까지 측정하였다. 혈압은 수은주 혈압계(Yamasa, Japan)를 사용하여 측정하였으며, 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우는 제외 하였다.

비만도 검사

최소 10일 동안 금주한 후에 14시간 공복상태에서 신체질량지수(body mass index : BMI), 허리/엉덩이 둘레 비를 측정하였다. 복부 지방량은 복부지방 전산화 단층 촬영(GE high speed advantage CT scanner, General Electric Medical Systems)를 이용하여 L4-5 level에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 -40~-140 HU인 지방을 복부 피하지방, 복부 내장지방으로 나누어 각각의 면적을 측정하였다.¹⁸⁾

혈액검사

12시간 이상 공복 상태에서 혈액을 채취하여 혈청지질(총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL cholesterol), 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL cholesterol), 중성지방(triglyceride), 유리 지방산(free fatty acid), 혈당을 측정하였고, 혈중 인슐린 농도는 radioimmunoassay를 이용하여 측정하였다. Estradiol 혈중농

도는 microparticle enzyme immunoassay (Axisym, abbott, USA)로 측정하였고, hsCRP는 nephelometry 법으로 최소 검출농도가 0.0175 mg/dL인 BNII (Dade Behring, Germany) 기기를 이용해 측정하였다. 인슐린 저항성은 QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index : $QUICKI = 1 / [\log(Io) + \log(Go)]$, Io : fasting insulin, Go : fasting glucose)를 이용하여 구하였다.¹⁹⁾ 혈중 Adiponectin 농도는 인간 adiponectin에 대한 단클론 항체(monoclonal anti-human adiponectin antibody)를 이용하여 코메드생명과학연구소에서 개발한 ELISA kit를 이용하여 측정하였다(KOMED. Co., Ltd., Korea). 최소 검출농도는 0.1 ng/mL였으며, interassay, intra-assay 재현성의 변이계수(coefficient of variation)는 각각 7.22%와 2.72%였다.

통계분석

결과치는 평균±표준편차로 표시 하였으며, 대조군과 비만군에서의 차이는 Student's *t* test, Mann-Whitney U test를 이용하였다. Adiponectin과 복부 내장지방 및 피하지방량, 인슐린 저항성 사이의 상관관계를 보기 위해 단순 선형회귀분석(linear regression analysis)을

시행하였고, 단순 선형회귀 분석에서 유의한 결과를 보인 변수에 대해서 다변량 선형회귀분석(multiple linear regression analysis)을 실시 하였다. 통계적인 유의성은 유의 수준이 0.05이하인 경우로 하였다.

결 과

전체 대상자는 60명이었으며, 비만군은 37명, 대조군은 23명이었다. 비만군중에서 채혈검사를 시행하지 못한 6명과 혈청 지질이 정상 범위를 넘은 11명을 제외하였다. 나이, estradiol 혈중농도, 혈압은 두 군에서 차이가 없었으나 BMI, 복부 내장 지방량, 피하 지방량, 전체 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤, hsCRP 등은 비만 군에서 유의하게 높았으며, QUICKI, 혈중 adiponectin농도는 비만군에서 유의하게 낮았다(Table 1).

동맥경화증의 위험인자와 Adiponectin과의 상관관계

Adiponectin의 혈중농도는 HDL 콜레스테롤($r=0.44$, $p=0.001$)과 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 1), 그 외 BMI($r=-0.48$, $p<0.001$), LDL 콜레스테롤($r=-0.29$, $p=0.028$), 중성지방($r=-0.33$, $p=0.013$), hsCRP($r=$

Table 1. Physical and metabolic characteristics of the study population

	Obese group (n=37)	Control group (n=23)
Age, y	33.9 ± 7.7	30.7 ± 6.9
SBP, mmHg	120.73 ± 11.0	112.8 ± 10.5
DBP, mmHg	73.2 ± 9.5	68.9 ± 8.6
BMI, kg/m ² *	29.5 ± 3.6	20.6 ± 1.6
WHR*	0.84 ± 0.05	0.77 ± 0.04
Visceral fat area, cm ² *	103.95 ± 46.72	38.76 ± 15.96
Subcutaneous fat area, cm ² *	322.81 ± 98.65	170.79 ± 80.59
Total cholesterol, mg/dl†	199.6 ± 23.9	179.6 ± 27.7
HDL cholesterol, mg/dl‡	54.9 ± 7.9	60.4 ± 4.9
LDL cholesterol, mg/dl‡	98.2 ± 19.2	81.3 ± 16.6
Triglyceride, mg/dl †	108.6 ± 45.7	76.7 ± 22.5
Estradiol, g/mL	57.14 ± 26.3	70.0 ± 23.1
Fasting glucose, mg/dl	97.8 ± 8.4	97.0 ± 7.7
Fasting Insulin, μU/mL ‡	15.01 ± 18.59	4.98 ± 5.99
QUICKI *	0.34 ± 0.04	0.42 ± 0.07
Adiponectin, μg/mL*	3.24 ± 1.09	4.91 ± 2.06
hsCRP, mg/dl*	0.239 ± 0.317	0.036 ± 0.021

Data are mean±SD. * : $p<0.001$, † : $p<0.01$, ‡ : $p<0.05$, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, BMI : body mass index, WHR : waist hip ratio, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein, QUICKI : quantitative insulin sensitivity check index, RP : C-reactive protein

-0.36, $p=0.007$, Fig. 2) 그리고 복부 내장지방($r=-0.64$, $p<0.001$, Fig. 1) 및 피하지방량($r=-0.407$, $p<0.001$)과는 강한 음의 상관관계를 보였다. QUICKI($r=0.38$, $p=0.005$, Fig. 2)와는 양의 상관관계를 보여 혈중 adiponectin 농도가 높을수록 인슐린 저항성은 낮아

짐을 알 수 있었다. 나이($r=-0.25$, $p=0.08$), estradiol 혈중농도($r=0.12$, $p=0.38$), 유리지방산($r=-0.17$, $p=0.20$)은 혈중 adiponectin 농도와 상관관계를 보이지 않았다. 단순 선형회귀분석에서 혈중 adiponectin 농도와 상관관계가 있었던 변수들을 고려한 다변량 선형회

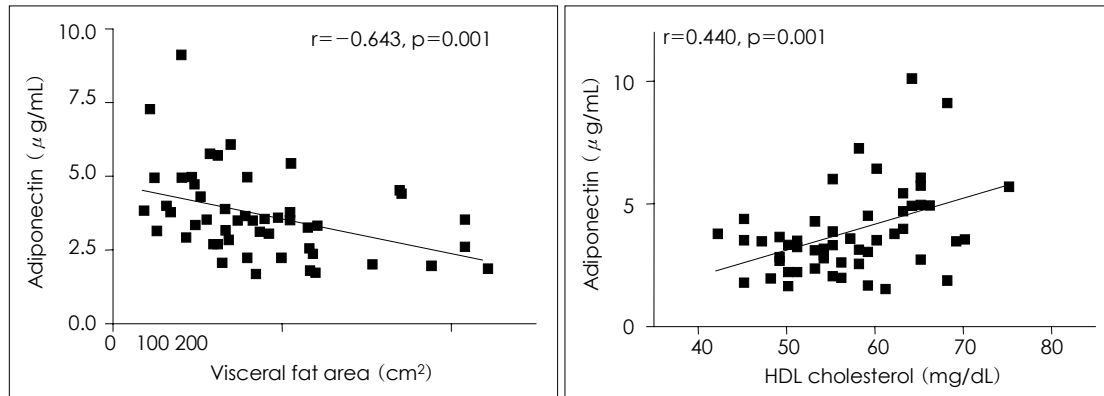


Fig. 1. Relationship between plasma concentrations of adiponectin and HDL cholesterol and visceral fat areas. HDL : high density lipoprotein.

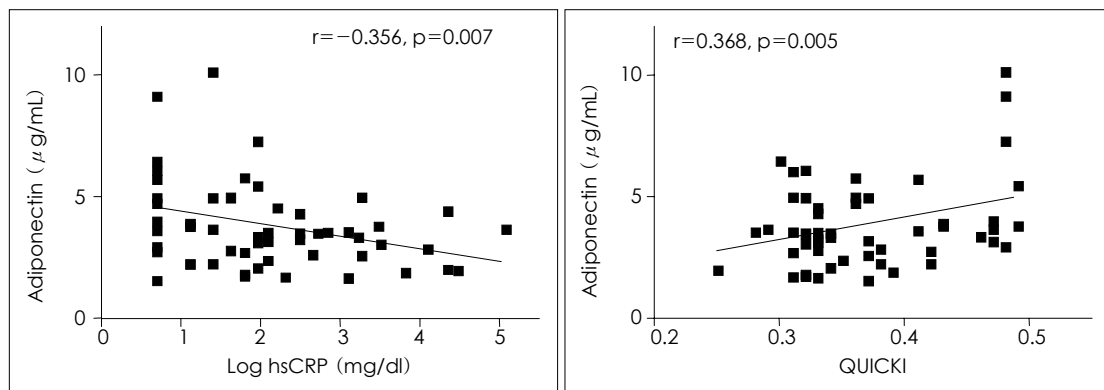


Fig. 2. Relationship between plasma adiponectin levels and insulin sensitivity index (QUICKI) and hsCRP. hsCRP : high sensitivity C-reactive protein.

Table 2. Multiple linear regression analysis of the relationship between adiponectin concentrations and selected anthropometric and metabolic variables

	Regression coefficient	Standard error	p
BMI	-0.014	0.113	0.964
Visceral fat area	-0.436	0.007	0.024
Subcutaneous fat area	-0.186	0.003	0.397
HDL	0.280	0.032	0.033
LDL	-0.020	0.014	0.890
Triglyceride	-0.034	0.006	0.821
hsCRP	-0.088	0.252	0.592
QUICKI	0.136	3.822	0.333

Dependent variable : adiponectin ($\mu\text{g/mL}$), the model r^2 is 0.504. Significant regression coefficients are indicated in bold. HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein, hsCRP : high sensitivity C-reactive protein, QUICKI : quantitative insulin sensitivity check index.

귀분석에서는 복부 내장지방량 ($\beta = -0.436$, $p = 0.02$)과 HDL 콜레스테롤 ($\beta = 0.280$, $p = 0.03$)만이 혈중 adiponectin 농도와 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다(Table 2). 즉 체내 지방분포를 고려 할 때 복부비만 중에서 내장지방의 축적이, 그리고 지질 중에서 HDL 콜레스테롤이 adiponectin의 혈중 농도에 독립적으로 영향을 주는 인자였다.

고 찰

Adiponectin은 비만과 동맥경화증, 인슐린 저항성의 매개 인자로 알려지고 있다. 본 연구에서는 혈중 adiponectin 농도와 복부 내장 및 피하 지방의 축적량, 인슐린 민감도, 그리고 콜레스테롤과의 상관관계를 통해서 adiponectin 혈중 농도에 영향을 주는 인자를 찾고자 하였다. 본 연구 결과 adiponectin의 혈중농도는 HDL 콜레스테롤과 양의 상관관계를 보였으며 BMI, 복부 내장 지방량과 인슐린 저항성, hsCRP등과는 음의 상관관계를 보였으며, 내장지방의 축적량과 HDL 콜레스테롤이 adiponectin의 혈중 농도에 독립적으로 영향을 주는 인자였다.

BMI와 adiponectin 혈중농도의 연관성은 Pima 인디언,²⁰⁾ 일본인,¹²⁾ 서구인²⁰⁾을 대상으로 한 연구결과들과 일치하고 있다. 본 연구에서는 체내 지방 축적 중에서 복부 내장지방의 축적이 많을수록 adiponectin 혈중농도는 감소한다는 사실을 보였으며, 다른 동맥경화증의 위험인자들을 고려한 다변량 분석에서도 확인되었다. 이러한 결과는 내장 지방세포가 피하지방 세포에 비해서 adiponectin의 분비에 능동적이라는 연구 결과가 뒷받침 하고 있다.²¹⁾ 즉, adiponectin의 분비량은 피하 지방 세포에 비해서 내장 지방세포가 많았다. 그러나 내장 지방세포의 adiponectin 분비는 BMI에 반비례하고 인슐린이나 rosiglitazone에 의해서 증가하는 등 능동적으로 변화하지만, 피하 지방세포의 adiponectin 분비는 변화가 없었다.²¹⁾ 본 연구에서도 복부 피하지방량은 다른 위험 인자를 고려한 다변량 분석에서는 adiponectin 혈중 농도와 상관관계를 보이지 않았다.

Adiponectin이 인슐린의 작용을 조절하는데 관여할 것이라는 연구 결과들이 있다. TNF α 는 인슐린의 작용을 억제하고 인슐린 저항성을 증가시키는 cytokine으로 보고 되고 있는데, 이러한 TNF α 의 대식세포(macrophage)

로부터의 분비와 내피세포(endothelial cell)에서의 작용을 adiponectin이 억제한다는 보고가 있다.⁵⁾ 더 나아가서 유전적으로 당뇨와 비만을 갖게 조작된 백서에서 adiponectin의 투여는 인슐린 저항성을 감소시킨다는 연구 결과도 있다.²²⁾ 인슐린 저항성과 adiponectin 혈중농도와의 관계는 주로 제2형 당뇨병 환자에서 연구되었다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 당뇨병에서 인슐린 저항성이 커질수록 adiponectin의 혈중 농도는 감소하는 것으로 알려져 있다. 본 연구결과는 당뇨병이 아닌 정상성인을 대상으로 인슐린 저항성과 adiponectin 혈중농도 사이의 상관관계를 보여 주고 있으며(Fig. 2), 정상 성인을 대상으로 한 최근의 연구결과와 일치하고 있다.²³⁾ 그러나 본 연구에서는 단순 선형회귀분석에서는 인슐린 저항성과 adiponectin의 상관관계를 확인 하였으나, 인슐린 저항성에 영향을 주는 것으로 알려진 BMI, 복부 내장지방량 등을 고려한 다변량 선형회귀분석에서는 adiponectin 혈중농도와 인슐린 저항성사이의 상관성을 보이지 않았다($\beta = 0.136$, $p = 0.333$, Table 2). 이는 본 연구가 적은 수의 여성만을 대상으로 분석했기 때문으로 생각되며 향후 보다 많은 수의 대상자를 이용한 연구를 통해 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 adiponectin 혈중농도는 HDL 콜레스테롤이 낮을수록, 중성지방이나 LDL콜레스테롤이 높을수록 낮았다. 이러한 관계는 adiponectin이 hepatic lipase의 활성화에 영향을 주어 나타나는 결과로 생각되고 있다.²²⁾ Hepatic lipase의 활성화는 복부비만과 인슐린 저항성이 클수록 증가하며, 대사증후군의 발생과 연관된다고 알려져 있다.²⁴⁾

일부 연구에서는 남성이 여성보다 adiponectin level이 낮다고 보고하고 있고,¹²⁾ 다른 연구에서는 이러한 성별에 의한 차이가 부정되고 있어 논란의 여지가 있다.²⁰⁾ 일부에서는 androgen이나 estrogen같은 성호르몬(sex hormone)이 adiponectin의 분비를 억제한다고 주장하고 있다.²⁵⁾ 그러나, 본 연구에서는 건강한 폐경전 여성을 대상으로 하여 estradiol과 adiponectin은 연관성이 없다는 것을 보여주고 있다. 이 결과는 성별에 따른 adiponectin의 차이는 estrogen의 차이가 아니라 성별에 따른 체지방 분포의 차이와 androgen같은 다른 원인 때문일 가능성을 제시하고 있다.

최근, 흉통을 주소로 입원하여 관상동맥 조영술을 시행 받은 일본인을 대상으로 한 연구에서 CRP 혈중농도

와 adiponectin 혈중농도가 강한 역 상관관계를 보인다는 연구결과가 보고 되었다.²⁶⁾ 혈액에서 뿐만 아니라 지방조직에서도 adiponectin 농도와 CRP mRNA 양은 역 상관관계를 보였다.²⁶⁾ 본 연구에서는 동맥경화증의 위험 인자나 증상이 없는 건강한 성인 여자에서도 이러한 역 상관관계를 확인 할 수 있었으며, 이러한 결과는 정상인에서도 CRP 혈중농도가 adiponectin의 혈중농도와 밀접하게 연관되어 있음을 보여준다.

결론적으로 본 연구결과 HDL 콜레스테롤과 복부 내장지방의 축적이 adiponectin의 혈중농도에 독립적으로 영향을 주는 인자임을 알 수 있었다. Adiponectin 혈중농도는 비만군에서 의미 있게 낮았고, 복부 내장지방의 축적량이 증가할수록, HDL 콜레스테롤이 감소할수록, 인슐린 저항성이 증가할수록, 그리고 hsCRP가 증가 할수록, adiponectin 혈중농도는 낮았다. 이는 동맥경화증의 위험도가 증가하는 변화와 adiponectin 혈중농도의 감소가 밀접하게 연관됨을 보여준다. 따라서 향후 동맥경화증에 의한 심혈관질환의 조기 진단과 예방에 adiponectin이 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

연구의 제한점

본 연구에서는 건강한 폐경전 여성을 대상으로 하였는데, 이는 성별에 의한 차이를 배제할 수 있는 장점이 있으나, 같은 이유에서 성별에 의한 차이를 볼 수 없다는 제한 점이 될 수 있다. 그리고 연구 대상의 연령 분포가 좁아 연령에 따른 차이를 볼 수 없었다는 점과 대상자 수가 작다는 것도 제한 점이라 할 수 있다.

요 약

배경 및 목적 :

비만에 의한 동맥경화증, 심혈관질환의 발생기전은 아직 정확히 알려져 있지 않다. 여러 연구에서 adiponectin이 비만환자에서 감소되어 있으며, adiponectin의 감소와 관상동맥질환이 연관되어 있다는 사실이 보고 되었다.

본 연구에서는 adiponectin의 혈중농도와 동맥경화증의 위험인자, 그리고 체내 지방분포 사이의 관계를 통해 adiponectin의 분비에 영향을 주는 인자를 밝히고자 하였다.

방 법 :

특이 병력이나 증상이 없는 건강한 폐경전 여성 60명

(37 : 비만군, 23 : 정상대조군)을 대상으로 이학적 검사와 복부 CT scan을 통한 복부 내장 지방량, 피하 지방량, 혈중 콜레스테롤, hsCRP, 그리고 QUICKI index를 통해서 인슐린 저항성 등을 측정하고 adiponectin 혈중농도와의 상관관계를 분석하였다.

결 과 :

Adiponectin의 혈중농도는 HDL 콜레스테롤과 양의 상관관계를 보였으며, 그 외 BMI, LDL 콜레스테롤, 중성지방, hsCRP 그리고 복부 내장지방 및 피하지방량과는 강한 음의 상관관계를 보였다. Adiponectin 혈중농도가 낮을수록 인슐린 저항성은 커짐을 알 수 있었다. 다변량 선형회귀분석에서는 복부 내장지방량과 HDL콜레스테롤만이 adiponectin 혈중농도와 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다.

결 론 :

HDL 콜레스테롤과 복부 내장지방의 축적이 adiponectin의 혈중농도에 독립적으로 영향을 주는 인자이며, 동맥경화증의 위험이 증가하는 변화인 인슐린 저항성의 증가, hsCRP의 증가와 밀접한 관계를 보였다. 따라서 동맥경화증에 의한 심혈관질환의 조기 진단과 예방에 adiponectin이 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : Adiponectin ; 복부 내장지방 ; HDL 콜레스테롤 ; 인슐린 저항성 ; 동맥경화증.

REFERENCES

- 1) Nielsen S, Jensen MD. *Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor?* Curr Opin Lipidol 1997;8:200-4.
- 2) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance.* Science 1993;259:87-91.
- 3) 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 1996;2:800-3.
- 4) Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. *Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis.* Circ Res 1998;83:1059-66.
- 5) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuryama 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 1999;100:2473-6.
- 6) Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohammed-Ali V. *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* Atherosclerosis 2000;148:209-14.

- 7) Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokine on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202-6.
- 8) 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* 1996;221:286-9.
- 9) Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita T. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-12.
- 10) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HE. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- 11) He E, Liang P, Spiegelman BM. *AdipoQ* is a novel adipocyte-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
- 12) 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* 1999;257:79-83.
- 13) Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000;59:359-71.
- 14) 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* 2000;20:1595-9.
- 15) Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
- 16) 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* 2002;25:971-6.
- 17) Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
- 18) Shuman WP, Morris LL, Leonetti DL, Wahl PW, Mocerim VM, Moss AA, Fujimoto WY. Abnormal body fat distribution detected by computed tomography in diabetic men. *Invest Radiol* 1986;21:483-7.
- 19) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
- 20) 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* 2001;86:1930-5.
- 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* 2002;87:5662-7.
- 22) Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
- 23) Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, 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* 2003;46:459-69.
- 24) Carr MC, Hokanson JE, Deeb SS, Purnell JQ, Mitchell ES, Brunzell JD. A hepatic lipase gene promoter polymorphism attenuates the increase in hepatic lipase activity with increasing intra-abdominal fat in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2701-7.
- 25) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
- 26) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kunada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.