

새롭게 진단 받은 제2형 당뇨병환자에서 혈중 Adiponectin의 특성

충남대학교 의과대학 내과학교실, 예방의학교실¹, 을지의과대학교 내과학교실²

이인석 · 김윤정 · 김종임¹ · 박재형 · 구본정 · 박강서² · 이태용¹ · 김영건

The Plasma Adiponectin Levels in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

Ihn Suk Lee, Yun Jeung Kim, Jong Im Kim¹, Jea Hyung Park, Bon Jeong Ku, Kang Seo Park², Tae Yong Lee¹, Young Kun Kim

Department of Internal Medicine, Department of Preventive Medicine¹, Chungnam National University School of Medicine; and Department of Internal Medicine², Eulji University School of Medicine

Abstract

Background: Adiponectin is secreted from adipose tissue and plays an important role in the regulation of glycemia and insulin resistance. In this study, the relationship between adiponectin and the adiposity, body composition, insulin sensitivity, lipid profile were respectively examined in newly diagnosed type 2 diabetes.

Methods: Total 1993 were participated in the Korea Rural Genomic Cohort Study (Geumsan County). After a 12-hour overnight fast, all subjects underwent 75-g oral glucose tolerance test. 105 of those were studied as newly diagnosed type 2 diabetes. The body composition was analyzed by means of bioelectric impedance analysis and the insulin sensitivity was estimated by fasting insulin, HOMA-IR and QUICKI method, respectively.

Results: Adiponectin positively correlated with high-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.246, P < 0.05$). Adiponectin inversely associated with waist circumference ($r = -0.408, P < 0.01$), triglyceride ($r = -0.274, P < 0.05$), ferritin ($r = -0.260, P < 0.05$), visceral fat ($r = -0.248, P < 0.05$), high sensitivity C-reactive protein ($r = -0.228, P < 0.05$) and body mass index ($r = -0.225, P < 0.05$). In multiple linear regression, waist circumference and high-density lipoprotein cholesterol were analyzed as independent variables of serum adiponectin.

Conclusion: Adiponectin concentrations were closely related to waist circumference in newly diagnosed type 2 diabetes. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:507~516, 2007)

Key Words: Adiponectin, Diabetes Mellitus, Type 2, Insulin Resistance.

서 론

비만 인구의 증가로 인하여 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상 지질혈증 그리고 대상증후군의 유병률이 증가하고 있다. 비만에서도 절대적인 체내 지방량보다는 지방의 신체부위별 분포가 중요하며 복부 비만은 제2형 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 관상동맥질환 등의 동맥경화성 질환들을 동반하는 대사증후군과 밀접한 관련이 있다.

지방 조직은 단순한 에너지 저장 장소가 아닌 종양괴사인자- α , plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), leptin, resistin, angiotensinogen 등을 분비하는 내분비기관으로서

인슐린저항성에 중요한 역할을 한다^{1,2}. 또한 아디포넥틴도 지방 조직에서 분비되는 아디포카인(adipokine)으로서 복부 비만과 유전적 원인에 의해 그 발현과 분비가 감소된다. 복부 지방이 증가할수록 혈중 아디포넥틴이 감소하는 것의 정확한 기전은 모르나, 지방 세포와 비례하여 증가하는 종양괴사인자- α 에 의한 억제작용으로 추정되고 있다³. 인슐린저항성이 있는 사람에서도 혈중 아디포넥틴이 감소되어 있으며 체중 감소나 인슐린감수성을 증가시키는 약제인 thiazolidinedione의 투여 등에 의해서 인슐린저항성이 개선되면 아디포넥틴이 증가한다. 따라서 저아디포넥틴혈증이 제2형 당뇨병이나 대사증후군의 중요한 병인으로 추정하고 있다. 아디포넥틴

합성에 영향을 주는 호르몬으로 인슐린이 가장 잘 알려져 있으며, 인슐린저항성이 있는 사람에서 보이는 고인슐린혈 증은 아디포넥틴의 발현을 억제한다^{4,5)}. 저아디포넥틴혈증은 동맥경화질환의 새로운 위험인자이며, 고혈압, 허혈성 심질환, 당뇨병환자들 중에서도 특히 대혈관 합병증이 동반되어 있는 환자에서 아디포넥틴 농도가 감소되어 있다^{6,7)}. 또한 혈중 아디포넥틴은 대사증후군의 다른 위험인자들이나 염증 반응의 지표들과도 상관관계를 보여, 여성에 비해 남성에서 그 농도가 유의하게 낮고⁸⁾, 혈중 중성지방, apoB, apoE, C-반응 단백질(CRP), interleukin (IL)-6, 공복 혈당, 공복 인슐린 농도, 체질량지수(body mass index, BMI)와는 음의 상관관계를, 고밀도지질단백콜레스테롤, apoA-1과는 양의 상관관계가 있음이 보고되었다^{9,10)}.

제2형 당뇨병에서 엄격한 혈당 조절로 미세혈관 합병증을 예방할 수 있으나 대혈관 합병증의 예방 효과는 충분하지 않아 이에 대한 연구가 진행 중이다. 따라서 본 연구는 새롭게 진단 받은 제2형 당뇨병환자에서의 아디포넥틴의 특성을 이해하고 아디포넥틴과 인슐린저항성, 비만, 체지방 및 내장지방, 이상지질혈증과 관련된 지표들과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 1월부터 2006년 12월까지 한국 농촌 유전체 코호트 연구에 참가한 금산 지역 1993명을 대상으로 하였다. 한국 농촌 유전체 코호트 연구는 강원지역 원주시, 평창군 및 강릉시, 충청지역 금산군, 전라지역 나주시를 중심으로 40세 이상 70세 이하를 대상으로 시행되었다. 금산군 1개 읍 9개 면을 모집단으로 하여 금산군 각각의 지역에서 임의 추출하였다.

당뇨병 진단 기준은 미국 당뇨병학회의 2004년 기준에 의거하였다¹¹⁾. 총 301명이 당뇨병으로 진단되었으며, 그 중 과거에 당뇨병으로 진단을 받았거나 복약 중인 196명은 제외되고 105명이 연구대상에 포함되었다. 그 중 30명이 고혈압으로 진단을 받고 투약 중이었으며, 9명은 고지질혈증으로 진단을 받고 투약 중이었다.

2. 연구 방법

1) 신체 계측 및 체지방 측정

숙련된 동일한 측정자에 의해서 키와 체중을 측정하였고, 허리둘레 및 엉덩이 둘레는 직립자세에서 줄자를 이용하여 측정하였다. 허리둘레는 세계보건기구에서 제시한 방법대로 양 발 간격을 25~30 cm 정도 벌린 후 선 상태로 체중을 균등히 분배시킨 상태에서 늑골의 최하부와 골반 장골를 사이의 중앙 부위에서 호기 끝에 측정하였다. 측정자는 환자

옆에 앉아서 줄자를 연부 조직에 압력을 주지 않을 정도로 느슨하게 한 후 측정하였다. 엉덩이 둘레는 대퇴골 대전자의 가장 넓은 부위에서 측정하였다. 체질량지수는 체중(kg)/신장(m)²의 공식을 이용하여 산출하였다. 혈압 측정은 10분 이상 안정상태를 취하고 5분 이상 간격을 두고 2회 측정하여 그 평균값으로 하였다.

2) 체지방 측정

지방은 체성분 분석기(InBody 4.0, Biospace Co, Seoul, Korea)를 이용하여 체지방량(fat mass) 및 체지방률(percent body fat), 제지방량(lean mass)을 측정하였다.

3) 당대사 평가

모든 대상군에서 12시간 이상 금식한 후 공복과 75 g 포도당을 경구 투여 후 120분에 혈당과 인슐린을 측정하였다. 인슐린은 측정은 방사면역측정법(Biosource, Belgium)을 이용하였다. 측정내 하한값 변이계수(intra-assay coefficient of variation)는 2.41%이고 측정내 상한값 변이계수는 2.93%이었다.

4) 아디포넥틴 측정

12시간 이상 금식을 시킨 후 혈장에서 아디포넥틴을 측정하였다. 아디포넥틴은 Human Adiponectin RIA Kit (LINCO Research, Inc.)를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였다. 측정내 하한값 변이계수(intra-assay coefficient of variation)는 7.55%이고 측정내 상한값 변이계수는 14.26%이었고 측정된 아디포넥틴은 정규분포를 하였다.

5) 고감도 C-반응 단백질(hs-CRP)과 페리틴 측정

고감도 C-반응 단백질은 면역비탁법(Immuno-Turbidimetric Assay, ADVIA 1650, Bayer)을 사용하여 측정하였고, 페리틴은 화학발광 면역 분석법에 의한 Sandwich method Assay를 사용하여 측정하였다. 고감도 C-반응단백질 측정내 하한값 변이계수는 3.00%이고 측정내 상한값 변이계수는 2.11%였으며 측정된 고감도 C-반응 단백질(hs-CRP)과 페리틴은 정규분포를 하였다.

6) 인슐린저항성 측정

인슐린저항성은 공복 인슐린, QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)와 HOMA-IR (homeostasis model for insulin resistance)로 평가하였다. QUICKI와 HOMA-IR은 다음과 같은 공식으로 산출하였다.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{공복인슐린}(\mu\text{U/mL}) \times \text{공복혈당}(\text{mM/L})] / 22.5$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{공복인슐린}[\mu\text{U/mL}]) + \log(\text{공복혈당}[\text{mg/dL}]))$$

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects

	Man	Woman	Total	P
Number of subjects (N)	55	50	105	
Age (year)	58.9 ± 6.7	57.4 ± 6.6	58.2 ± 6.7	0.27
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.2	24.8 ± 2.8	24.5 ± 3.0	0.34
Waist circumference (cm)	86.1 ± 7.9	81.8 ± 7.1	84.1 ± 7.8	0.01
Systolic BP (mmHg)	140.5 ± 14.3	139.1 ± 17.4	139.8 ± 15.8	0.64
Diastolic BP (mmHg)	87.0 ± 10.8	84.4 ± 9.7	85.7 ± 10.3	0.20
Fasting glucose (mg/dL)	125.1 ± 32.3	117.1 ± 35.1	121.3 ± 33.7	0.23
2h-glucose (mg/dL)	243.5 ± 45.2	227.3 ± 48.3	235.8 ± 47.1	0.09
Total body fat (kg)	16.36 ± 4.62	19.38 ± 4.41	17.81 ± 4.75	0.01
Visceral fat (kg)	2.51 ± 0.94	2.45 ± 0.84	2.48 ± 0.89	0.70
Triglyceride (mg/dL)	200.6 ± 109.7	175.9 ± 81.4	188.8 ± 97.6	0.20
HDL-cholesterol (mg/dL)	47.3 ± 13.0	45.1 ± 11.9	46.3 ± 12.5	0.38
LDL-cholesterol (mg/dL)	131.7 ± 35.1	141.6 ± 32.8	136.4 ± 34.2	0.14
HbA1c (%)	6.64 ± 1.23	6.38 ± 1.28	6.51 ± 1.25	0.29
hs-CRP (mg/dL)	6.40 ± 15.15	1.89 ± 2.31	4.25 ± 11.26	0.03
Fasting insulin (uU/mL)	8.23 ± 4.16	9.77 ± 5.61	8.96 ± 4.94	0.11
2h-insulin (uU/mL)	40.37 ± 44.59	59.65 ± 40.76	49.53 ± 43.69	0.03
Ferritin (ng/mL)	205.2 ± 142.0	99.4 ± 86.6	154.8 ± 129.7	0.01
Adiponectin (pg/mL)	7603 ± 3802	11057 ± 4461	9248 ± 4459	0.01
baPWV (cm/s)	1605.4 ± 272.5	1578.9 ± 256.0	1592.8 ± 264.7	0.61
HOMA-IR	2.56 ± 1.50	2.76 ± 1.60	2.66 ± 1.54	0.52
QUICKI	0.340 ± 0.030	0.334 ± 0.020	0.338 ± 0.026	0.18

Data were means ± SD. 2h-glucose and 2h-insulin represent glucose and insulin concentrations at 120 min after a glucose challenge. BMI, Body mass index; BP, blood pressure; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index.

7) 맥파속도(Pulse Wave Velocity) 측정

상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)는 자동 파형 분석기(BP-203RPE Colin, Komaki, Japan)를 사용하여 측정하였다. 상완 동맥과 경골 동맥(tibial artery)의 압력 파형은 oscillometric 방법으로 동시에 기록되었다. 상완-발목 맥파 속도는 좌측 상완-발목 맥파속도와 우측 상완-발목 맥파속도의 평균으로 하였다.

3. 통계

통계처리 및 분석은 SPSS 12.0 (Chicago, IL)을 이용하였고 모든 수치는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 남녀와 비만을 기준으로 구분한 두 군의 임상적 특성을 비교하기 위해 Student's t-test를 시행하였다. 혈청 아디포넥틴에 따른 삼분위(tertile) 간의 신체계측치 및 임상적 특성의 비교 분석은 ANOVA를 시행하였고, 아디포넥틴과 신체계측치 및 임상적 특성과의 상관관계를 분석하기 위해 Pearson's correlation method를 이용하였다. 아디포넥틴에 가장 영향을 주는 인자를 찾기 위해 이변량 상관분석 및 다변량 상관 분석을 통해 확인된 변수들을 다중회귀분석(entered multiple linear regression)을 시행하였다. 통계학적 유의 수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 남녀에 따른 임상 및 생화학적 특성

새롭게 당뇨병으로 진단된 사람은 총 105명이었고 남자가 55명, 여자가 50명이었다. 성별에 따라 각 집단의 신체 계측 및 생화학 검사를 비교하였다. 체질량지수는 남녀에서 차이가 없었으나 허리둘레는 남자가 여자보다 길었다. 체지방량(Total body fat)은 남자가 더 적었으나, 내장 지방량은 차이가 없었다. 고감도 C-반응 단백질(hs-CRP)과 페리틴은 남자에서 더 증가하였으나 인슐린저항성 인자인 공복 인슐린, HOMA-IR, QUICKI는 차이가 없었다. 아디포넥틴과 경구포도당부하검사 2시간 후 인슐린은 남자가 여자보다 더 낮았으나 상완-발목 맥파속도는 남녀에서 차이가 없었다 (Table 1).

2. 체질량지수에 따라 분류된 당뇨병환자들의 특성

체질량지수 25 kg/m² 이상인 경우를 비만으로 정의하여 두 군을 비교하였다. 비만한 군에서 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 높았고, 체지방량 및 내장 지방량이 더 많았다. 공복 인슐린, HOMA-IR는 비만군에서 더 높았고, QUICKI와 경구포도당부하검사 2시간 혈당과 아디포넥틴은 비만군이 더

Table 2. Anthropometric and clinical characteristics of newly diagnosed diabetes according to BMI

	BMI < 25 kg/m ² (N = 63)	BMI ≥ 25 kg/m ² (N = 42)	P value
Systolic BP (mmHg)	136.4 ± 14.4	144.9 ± 16.6	0.01
Diastolic BP (mmHg)	83.1 ± 9.3	89.5 ± 10.6	0.01
Fasting glucose (mg/dL)	120.3 ± 38.5	122.7 ± 25.3	0.73
2h-glucose (mg/dL)	244.1 ± 44.6	223.5 ± 48.6	0.03
Total body fat (kg)	14.99 ± 3.22	21.98 ± 3.36	0.01
Visceral fat (kg)	1.94 ± 0.51	3.28 ± 0.71	0.01
Triglyceride (mg/dL)	176.7 ± 94.1	207.0 ± 101.0	0.12
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.9 ± 14.5	45.3 ± 8.6	0.52
LDL-cholesterol (mg/dL)	135.6 ± 38.8	137.6 ± 26.3	0.75
HbA1c (%)	6.50 ± 1.37	6.52 ± 1.06	0.92
hs-CRP (mg/dL)	2.98 ± 6.63	6.17 ± 15.78	0.22
Fasting insulin (uU/mL)	7.50 ± 2.98	11.16 ± 6.34	0.01
2h-insulin (uU/mL)	43.05 ± 37.17	59.02 ± 50.77	0.07
Ferritin (ng/dL)	148.1 ± 124.5	164.9 ± 138.1	0.52
Adiponectin (pg/mL)	9973 ± 4834	8160 ± 3617	0.04
baPWV (cm/s)	1585.8 ± 277.6	1603.3 ± 247.0	0.74
HOMA-IR	2.20 ± 1.04	3.33 ± 1.90	0.01
QUICKI	0.346 ± 0.026	0.326 ± 0.026	0.01

Data were means ± SD. 2h-glucose and 2h-insulin represent glucose and insulin concentrations at 120 min after a glucose challenge. BMI, Body mass index; BP, blood pressure; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index.

Table 3. Anthropometric and clinical characteristics by serum adiponectin concentrations tertile

	Serum adiponectin tertile			P
	Low (N = 35)	Mid (N = 35)	High (N = 35)	
Mean ± SD	4845 ± 1495	8709 ± 1051	14189 ± 3478	
Waist circumference (cm)	87.3 ± 7.6	84.5 ± 6.7	80.5 ± 7.6	0.01
Systolic BP (mmHg)	139.3 ± 13.8	137.6 ± 14.9	142.7 ± 18.4	0.40
Diastolic BP (mmHg)	86.2 ± 10.1	84.3 ± 10.5	86.7 ± 10.5	0.60
Fasting glucose (mg/dL)	130.0 ± 35.9	116.7 ± 22.7	117.1 ± 39.5	0.17
2h-glucose (mg/dL)	248.5 ± 50.4	224.3 ± 52.1	234.9 ± 34.0	0.10
Total body fat (kg)	18.32 ± 4.87	17.65 ± 4.18	17.46 ± 5.23	0.74
Visceral fat (kg)	2.79 ± 0.94	2.33 ± 0.69	2.32 ± 0.96	0.04
Triglyceride (mg/dL)	228.2 ± 114.7	171.7 ± 86.6	166.6 ± 77.8	0.01
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.2 ± 9.8	44.1 ± 12.7	49.5 ± 14.2	0.15
LDL-cholesterol (mg/dL)	140.8 ± 35.1	129.7 ± 38.5	138.7 ± 28.3	0.36
HbA1c (%)	6.99 ± 1.34	6.18 ± 0.83	6.37 ± 1.40	0.02
hs-CRP (mg/dL)	8.78 ± 18.53	1.77 ± 2.24	2.20 ± 2.77	0.01
Fasting insulin (uU/mL)	9.82 ± 6.97	8.47 ± 2.98	8.59 ± 3.99	0.46
2h-insulin (uU/mL)	48.89 ± 47.89	41.35 ± 29.79	59.15 ± 50.70	0.25
Ferritin (ng/dL)	206.2 ± 142.0	137.2 ± 134.6	121.0 ± 94.7	0.01
baPWV(cm/s)	1630 ± 263	1530 ± 262	1616 ± 264	0.23
HOMA-IR	3.05 ± 1.88	2.46 ± 1.14	2.46 ± 1.48	0.19
QUICKI	0.333 ± 0.030	0.339 ± 0.020	0.341 ± 0.026	0.39

Data were means ± SD. 2h-glucose and 2h-insulin represent glucose and insulin concentrations at 120 min after a glucose challenge. BMI, Body mass index; BP, blood pressure; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index.

났다. 중성지방, 고밀도지질단백콜레스테롤, 저밀도지질단백콜레스테롤, 당화혈색소는 차이가 없었다. 또한 고감도 C-

반응 단백질, 페리틴과 상완-발목 맥파속도도 양 군 사이에서 차이가 없었다(Table 2).

Table 4. Correlation between adiponectin and blood lipid, anthropometric variables, surrogate of insulin resistance in new diagnosed type 2 Diabetes

	Adiponectin	
	Univariate (r)	Multivariate (β)
BMI (kg/m ²)	-0.225*	-0.219*
Waist circumference (cm)	-0.408**	-0.275*
Systolic BP (mmHg)	0.008	0.132
Diastolic BP (mmHg)	-0.036	0.097
Fasting glucose (mg/dL)	-0.098	-0.218*
2h-glucose (mg/dL)	-0.135	-0.048
Total body fat (kg)	-0.096	-0.213*
Visceral fat (kg)	-0.248*	-0.207*
Triglyceride (mg/dL)	-0.274*	-0.245*
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.246*	0.302**
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.043	-0.127
HbA1c (%)	-0.143	-0.210*
hs-CRP (mg/dL)	-0.228*	-0.184
Fasting insulin (uU/mL)	-0.118	-0.162
2h-insulin (uU/mL)	0.059	-0.016
Ferritin (ng/dL)	-0.260*	-0.066
baPWV (cm/s)	-0.030	0.039
HOMA-IR	-0.156	-0.195
QUICKI	0.172	0.241*

2h-glucose and 2h-insulin represent glucose and insulin concentrations at 120 min after a glucose challenge. Data were means \pm SD. 2h-glucose and 2h-insulin represent glucose and insulin concentrations at 120 min after a glucose challenge. BMI, Body mass index; BP, blood pressure; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; HOMA-IR, homeostasis model for insulin resistance; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index. Data were Pearson's correlation(r) coefficients adjusted for age and sex and standardized Coefficients(β) using multivariate regression analysis. * $P < 0.01$. ** $P < 0.05$.

3. 아디포넥틴에 따라 분류된 당뇨병환자들의 특성

혈청 아디포넥틴 농도를 35명씩 삼분위(tertile)하여 저아디포넥틴군, 중간아디포넥틴군, 고아디포넥틴군으로 나누고 각 군간에 신체계측치 및 임상적 특성을 비교 분석하였다. 저아디포넥틴군에서 허리둘레가 가장 길고 내장 지방량이 가장 많았다. 또한 당화혈색소, 고감도 C-반응 단백질, 페리틴 및 중성지방도 저아디포넥틴군에서 가장 높았다. 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복혈당, 경구포도당부하검사 2시간 혈당, 공복 인슐린, 경구포도당부하검사 2시간 인슐린, 체지방량, 고밀도지질단백콜레스테롤, 저밀도지질단백콜레스테롤, 상완-발목 맥파속도, HOMA-IR 및 QUICKI는 각 군에서 차이가 없었다(Table 3).

4. 아디포넥틴과 신체계측치 및 임상적 특성과의 상관관계

아디포넥틴은 고밀도지질단백콜레스테롤($r = 0.246$, $P < 0.05$)과 양의 상관관계를 보였으나 허리둘레($r = -0.408$, $P < 0.01$), 중성지방($r = -0.274$, $P < 0.05$), 페리틴($r = -0.260$, $P < 0.05$), 내장 지방량($r = -0.248$, $P < 0.05$), 고감도 C반응 단백질($r = -0.228$, $P < 0.05$), 체질량지수($r = -0.225$, $P < 0.05$) 등과는 음의 상관관계를 보였다(Table 4).

Table 5. Multiple regression analysis of the variables; Adiponectin as the dependent variable

	Adiponectin	
	β	P
BMI (kg/m ²)	0.027	0.24
Waist circumference (cm)	-0.453	0.01
Visceral fat (kg)	-0.085	0.71
Triglyceride (mg/dL)	-0.175	0.06
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.188	0.04

나이와 성별을 보정하였을 때 아디포넥틴은 고밀도지질단백콜레스테롤($r = 0.302$, $P < 0.01$), QUICKI ($r = 0.241$, $P < 0.05$)와 양의 상관관계를 보였으나 허리둘레($r = -0.275$, $P < 0.05$), 중성지방($r = -0.245$, $P < 0.05$), 체질량지수($r = -0.219$, $P < 0.05$), 공복 혈당($r = -0.218$, $P < 0.05$), 체지방량($r = -0.213$, $P < 0.05$), 당화혈색소($r = -0.210$, $P < 0.05$), 내장 지방량($r = -0.207$, $P < 0.05$) 등과는 음의 상관관계를 보였다(Table 4).

5. 혈중 아디포넥틴 농도에 영향을 미치는 독립인자

아디포넥틴과 변수와의 이변량 상관분석과 성별과 나이

를 보정한 다변량 상관분석에서 모두 상관관계를 보였던 체질량지수, 허리둘레, 내장 지방량, 중성지방, 고밀도지질단백콜레스테롤을 선택하여 다중회귀분석을 시행한 결과 허리둘레, 고밀도지질단백콜레스테롤만이 유의한 독립변수로 관찰되었다(Table 5).

고 찰

비만은 인슐린저항성 및 고인슐린혈증에 영향을 주며 제 2형 당뇨병 및 심혈관질환의 가장 중요한 병인 중 하나이다¹²⁾. 지방 조직은 에너지 저장 역할뿐만 아니라 다양한 단백질을 분비하는 내분비기관이다. 지방조직으로부터 분비되는 지방산, 종양괴사인자- α , PAI-1, IL-6, 그리고 complement-3 등이 인슐린저항성을 증가시켜 제2형 당뇨병 및 심혈관질환을 유발시킨다¹³⁻¹⁶⁾.

아디포넥틴은 지방 세포에서 분비되는 아디포카인으로서, 항염증효과 및 항동맥경화 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이외에도 지금까지 알려진 아디포넥틴의 기능은 간에서 인슐린감수성과 지방산 산화를 증가시키고, 간에서의 포도당 배출을 감소시키며, 근육에서는 지방산 산화와 포도당 이용을 증가시킨다. 또한 손상된 혈관벽에 종양괴사인자- α 에 의해 유도된 염증세포들이 부착되는 것을 방해하며¹⁷⁾, 또한 myelomonocytic progenitor 전구세포들의 증식과 탐식작용, 대식세포로부터 생성된 종양괴사인자- α 등의 형성을 억제하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾.

혈중 아디포넥틴을 남자와 여자로 비교하였는데, 여자가 남자보다 혈중 아디포넥틴 농도가 증가되어 있었다(7603 ± 3802 vs 11057 ± 4461 pg/mL). 남성호르몬이 혈중 아디포넥틴을 감소시키며, 이로 인해 남성에서 당뇨병 및 심혈관질환이 여성에 비해 많이 발생하는 것으로 보고 된 바 있다¹⁹⁾. 본 연구에서도 나이, 체질량지수, 혈압, 중성지방, 고밀도지질단백콜레스테롤, 저밀도지질단백콜레스테롤, 공복 혈당, 공복 인슐린, HOMA-IR, QUICKI 등이 남녀 차이가 없는 상태에서 남성이 여성에 비해 혈중 아디포넥틴 농도가 의미 있게 감소되어 있었다. 하지만 아디포넥틴의 감소가 단지 성호르몬만의 영향으로 생각되지는 않으며, 남녀에서 차이를 보인 허리둘레, 체지방량, 경구포도당부하검사 2시간 인슐린 등에 의해서도 영향을 받았을 것으로 추정된다.

혈중 아디포넥틴과 비만의 상관관계에 대한 연구들을 살펴보면 비만군에서 아디포넥틴 농도가 감소되어 있었다^{20,21)}. 또한 혈중 아디포넥틴과 지방 분포와의 관계를 살펴보면 아디포넥틴은 피하지방과는 유의한 상관관계가 없으나²²⁾, 내장 지방이 많을수록 더 높은 음의 상관관계가 있었다²³⁾. 본 연구에서도 체질량지수가 25 kg/m² 이상인 비만군이 25 kg/m² 미만인 비비만군보다 아디포넥틴이 감소되어 있었다. 비만군에서 HOMA-IR는 증가되어 있고 QUICKI는 감소되

어 있어서 당뇨병 발생의 주된 병인은 인슐린저항성이며, 비비만군에서 공복 인슐린이 낮고 경구포도당부하검사 2시간 혈당이 높은 것으로 보아서, 비비만군의 당뇨병 발생의 주된 병인은 베타세포의 장애로 추정할 수 있었다. 인슐린의 분비양상은 기초 인슐린분비와 자극 인슐린분비로 나눌 수 있으며, 기초 인슐린분비는 공복 혈당에 영향을 미치며, 식후혈당은 자극성 인슐린분비에 의해서 결정된다. 비비만군에서 경구포도당부하검사 2시간 혈당이 비만군보다 높은 것은 경구포도당부하검사 2시간 인슐린의 농도가 통계학적으로 유의하지는 않았지만 자극적 인슐린분비가 적은 것으로 추정하였다. 혈청 아디포넥틴 농도를 삼분위 하여 각 군 간에 신체계측치 및 임상적 특성을 비교 분석 하였을 때, 저아디포넥틴군이 다른 군에 비해 복부 비만을 나타내는 허리둘레, 내장 지방량이 높았고 체지방량은 세 군에서 차이가 없었다. 이것으로 전신 비만보다는 중심성 비만, 즉 복부 비만이 혈중 아디포넥틴의 농도에 중요한 결정인자임을 알 수 있었다.

혈중 아디포넥틴과 혈중 지질과의 관계에 대한 연구들을 살펴보면 당뇨병이 있는 사람의 혈중 아디포넥틴과 중성지방과는 음의 상관관계가 있고, 고밀도지질단백콜레스테롤과는 양의 상관관계가 있다고 알려져 있다⁸⁾. 본 연구에서도 저아디포넥틴군은 다른 군보다 중성지방이 증가하였고, 아디포넥틴과 중성지방과는 음의 상관관계가 있고 고밀도지질단백콜레스테롤에서 양의 상관관계가 있었다. 그러나 아디포넥틴과 저밀도지질단백콜레스테롤과는 상관관계가 없었다. 비만군과 비비만군에서 중성지방, 저밀도지질단백콜레스테롤과 고밀도지질단백 콜레스테롤을 비교하였을 때 차이가 없었다. 비만군 중 8명이 고지혈증으로 진단을 받고 투약 중이었으며 비만군의 혈중 지질에 영향을 미쳤을 것이다.

맥파속도는 동맥의 경직도를 반영하는 지표이며²⁴⁾, 상완-발목 맥파속도(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)는 중심 탄성동맥과 말초 근육동맥의 맥파속도를 반영하며 동맥경화성 혈관손상과 심혈관의 위험도를 반영하는 표지자이다²⁵⁾. 당뇨병환자에서 상완-발목 맥파속도는 연령, 혈압, 당뇨병의 기간 등과 관련이 있다고 보고된 바 있다²⁶⁻²⁸⁾. 그러나 맥파속도는 비만과 상관관계가 없으며²⁹⁾ 아디포넥틴은 동맥경화와 연관이 있으나 맥파속도와는 상관관계가 없었다³⁰⁾. 본 연구에서 비만군과 비비만군을 비교했을 때 두 군에서 차이가 없었으며, 아디포넥틴을 삼분위 하여 비교하였을 때도 차이가 없었다. 따라서 당뇨병환자에서 동맥경화성을 평가하는 방법이 필요하며 제2형 당뇨병을 진단하였을 때 상완-발목 맥파속도의 측정할 필요는 없고, 연령, 혈압, 당뇨병의 기간 등을 고려하여 선택적으로 시행할 필요가 있을 것이다.

혈중 아디포넥틴 농도와 혈압과의 관계에 대한 여러 연구를 보면 연구마다 상반된 결과를 보고하고 있다. 본태성

고혈압 환자군에서 정상 혈압 환자군보다 혈중 아디포넥틴과 농도가 감소되어 있다고 보고 한 경우도 있고³¹⁾ 고혈압군에서 정상군에 비해 혈중 아디포넥틴 농도가 증가되어 있다는 보고도 있다³²⁾. 아디포넥틴이 혈관 확장제로서 역할을 하여 고혈압의 병인으로 보고된 바 있으며³³⁾, 당뇨병환자에서는 혈중 아디포넥틴이 수축기 혈압과 양의 상관관계가 있다고 보고 하였다³⁴⁾. 비만군이 비만군보다 수축기 혈압과 이완기 혈압이 증가되어 있었으나 아디포넥틴을 삼분위군 사이에서 수축기 혈압과 이완기 혈압은 차이가 없었고 아디포넥틴과 수축기 혈압 및 이완기 혈압사이에서 상관관계도 없었다. 아디포넥틴을 삼분위군 사이에서 허리둘레의 차이가 있으므로 혈압도 차이가 있을 것이다. 그러나 삼분위군 사이에서 혈압의 차이가 없는 것은 고혈압으로 진단을 받고 투약 받는 환자가 각각 저아디포넥틴군에 8명, 중간아디포넥틴군에 14명, 고아디포넥틴군에 8명이 포함된 것이 영향을 미쳤을 것이다. 비만과 고혈압이 있는 쥐한테 아디포넥틴을 투여하였을 때 의미있는 혈압 강하 효과가 있다고 보고 된 바 있어서 비만과 관련된 혈압 치료제로서 아디포넥틴에 대한 연구가 필요할 것이다³⁵⁾.

혈중 아디포넥틴 농도와 인슐린저항성의 연관성에 대한 연구를 보면 혈중 아디포넥틴이 인슐린저항성이 악화됨에 따라 감소하였으며³⁶⁾, 인슐린감수성을 증가시키는 약제인 thiazolidinedione의 투여를 통해 제2형 당뇨병 혹은 인슐린저항성이 있는 군에서 인슐린저항성의 개선 및 혈중 아디포넥틴의 증가를 보고하였다³⁷⁾. 인슐린저항성을 나타내는 지표인 공복 인슐린, HOMA-IR, QUICKI의 경우 아디포넥틴을 삼분위군 사이에서 차이가 없었다. 또한 공복 혈당, 경구포도당부하검사 2시간 혈당, 공복 인슐린과 경구포도당부하검사 2시간 인슐린 농도가 세 군 간에 차이가 없었으나, 저아디포넥틴군에서 당화혈색소가 가장 높은 것으로 보아서 인슐린 이외의 기전으로도 혈당 조절에 관여할 것으로 생각되며, 아디포넥틴이 간과 근육에 직접 작용하여 인슐린저항성 및 혈당 강하 효과를 보이는 것도 추정해 볼 수 있으나 보다 정확한 추가 연구가 필요하다.

새롭게 진단된 제2형 당뇨병환자의 아디포넥틴에 허리둘레와 고밀도 지질단백 콜레스테롤이 독립적으로 영향을 미쳤으며 그 중에서 허리둘레가 가장 많은 영향을 주는 요인이었다. 동양인의 신체적인 특징은 서구인에 비하여 낮은 체질량지수를 보여도 더 많은 체지방량을 가지며³⁸⁾, 체지방량이 같을 때도 상대적으로 내장 지방량이 더 많으며, 나이가 많을수록, 전체 지방량이 증가할수록 그 차이는 더 커진다³⁹⁾. 따라서 낮은 체질량지수에도 불구하고 더 높은 내당능장애의 위험도를 갖게 된다⁴⁰⁾. 내장 지방은 대사적 활성도가 높아 유리 지방산의 분비를 촉진시키고 인슐린수용체의 감수성을 떨어뜨린다.

본 연구의 주요 제한점은 다음과 같다. 첫째, 복부 미만

을 복부CT를 이용하여 정확하게 측정하지 않고 허리둘레 및 체성분 분석기를 통한 내장 지방량의 측정 한 점이다. 둘째, 인슐린저항성 측정에서 정상혈당 클램프검사(euglycemic hyperinsulinemic insulin clamp)방법을 이용하지 않고 간접적인 지표인 공복 인슐린, HOMA-IR, QUICKI를 사용하였다. 이러한 제한점에도 불구하고 아디포넥틴의 감소가 당뇨병성 대혈관합병증과 연관되어 있다고 생각할 때, 허리둘레의 감소를 통한 혈중 아디포넥틴의 증가가 이러한 합병증을 예방하는 데에도 역할을 할 것으로 생각해 볼 수 있으며, 향후 이에 대한 추가적인 연구가 수행되어야 하겠다.

요 약

연구배경: 지방조직은 단순한 에너지 저장 장소가 아닌 종양괴사인자- α , PAI-1, leptin, resistin 등을 분비하는 내분비기관으로서 인슐린저항성에 중요한 역할을 한다. 아디포넥틴도 지방 조직에서 분비되는 아디포카인으로서 복부 비만과 유전적 원인에 의해 그 발현과 분비가 감소한다. 아디포넥틴의 역할에 대해서는 정확히 알려져 있지 않으나 항염증 효과, 항동맥경화 효과, 인슐린저항성의 개선 등에 영향을 줄 것으로 생각하고 있다. 새롭게 진단 받은 제2형 당뇨병환자에서의 아디포넥틴의 특성을 이해하고 아디포넥틴과 인슐린저항성, 비만, 체지방 및 내장지방, 이상지질혈증과 관련된 지표들과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

방법: 한국 농촌 유전체 코호트 연구에 참가한 1993명 중 새롭게 당뇨병으로 진단 받은 105명을 대상으로 하였다. 체질량지수, 허리둘레를 측정하였고 12시간 이상 금식시킨 후 75 g 경구포도당부하검사를 시행하였다. 공복 혈당, 공복 인슐린, 경구포도당부하검사 2시간 혈당 및 2시간 인슐린, 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지질단백 콜레스테롤, 고밀도지질단백콜레스테롤을 측정하였다. 체성분 분석기를 이용하여 체지방을 측정하였고, 인슐린저항성은 공복 인슐린, HOMA-IR와 QUICKI를 사용하였다. 자동 파형 분석기를 이용하여 상완-발목 맥파속도 측정하였고, SPSS 프로그램을 이용하여 아디포넥틴과 각 변수들 간의 상관관계를 분석하였다.

결과: 남성이 여성에 비해 아디포넥틴이 감소되어 있었고, 혈중 아디포넥틴 농도를 대상군 기준으로 삼분위 하였을 때 저아디포넥틴군에서 허리둘레, 중성지방, 당화혈색소, 고감도 C반응 단백질, 페리틴, 내장 지방량이 다른 군에 비해서 높았다. 혈중 아디포넥틴은 체질량지수, 허리둘레, 내장 지방량, 중성지방, 고감도 C반응 단백질과 음의 상관관계를 보였고, 고밀도지질단백콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보였다. 또한 다중회귀분석상 허리둘레 및 고밀도지질단백콜레스테롤만이 독립적으로 아디포넥틴에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

결론: 새롭게 진단된 제2형 당뇨병환자에서 아디포넥틴은 허리둘레와 가장 높은 상관관계를 보였다.

참 고 문 헌

1. 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
2. Spiegelman BM, Flier JS: *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell* 87:377-89, 1996
3. 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 adiposederived protein. Diabetes* 50:2094-99, 2001
4. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM: *Pre- and posttranslational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. Biochem J* 367:677-85, 2002
5. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: *Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun* 290:1084-9, 2002
6. 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
7. 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
8. 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* 20:1595-99, 2000
9. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-69, 2002
10. 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
11. American Diabetes Association: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care* 27 Suppl 1:S5-10, 2004
12. DeFronzo RA, Ferrannini E: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 14:173-94, 1991
13. Hotamisligil GS, Spiegelman BM: *Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes* 43:1271-78, 1994
14. Alwssi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbou G, Juhan-vague I: *Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible line between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes* 46:860-7, 1997
15. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohammed-Ali V: *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis* 148:209-14, 2000
16. Weyer C, Tataranni PA, Pratley RE: *Insulin action and insulinemia are closely related to the fasting complement C3, but not acylationstimulating protein concentration. Diabetes Care* 23:779-85, 2000
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta Nishida M, Funahashi T, Matsuzawa: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-6, 1999
18. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikana J, Matsuyama A, Ouchi N, Kinara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y: *Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages. Blood*

- 96:1723-32, 2000
19. Nishizawa T, 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 51:2734-41, 2002*
 20. 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*
 21. 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*
 22. 김종엽, 신현원, 정인경, 조성휘, 민선정, 이성진, 박철영, 오기원, 홍은경, 김현규, 김두만: 비만도에 따른 adiponectin, leptin, ghrelin과 인슐린 저항성, 심혈관 위험인자의 상호 연관성 *Korean J Med. 69:631-41, 2005*
 23. 김성재, 박근규, 김희경, 김미경, 이상원, 황재석, 한성욱, 허승호, 이인규: 폐경 전 비만 여성에서 내장지방량에 따른 혈중 adiponectin 농도와 대사증후군 관련 인자와의 상관관계. *Korean J Med 66:259-66, 2004*
 24. O'Neal DN, Dragicevic G, Rowley KG, Ansari MZ, Balazs N, Jenkins A, Best JD: *A cross-sectional study of the effects of type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors on structure and function of nonstenotic arteries of the lower limb. Diabetes Care 26:199-205, 2003*
 25. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, Yamamoto Y, Hori S: *Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. Hypertens Res 26:615-22, 2003*
 26. Miyata M, Kubo T, Hashiguchi H, Fukudome M, Fukushima E, Koriyama N, Nakazaki M, Minagoe S, Tei C: *Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in type 2 diabetic patients. Hypertens Res 26:807-13, 2003*
 27. Yokoyama H, Hirasawa K, Aoki T, Ishiyama M, Koyama K: *Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy. Diabet Med 20:942-5, 2003*
 28. Yokoyama H, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Tanaka S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y: *Pulse wave velocity in lower-limb arteries among diabetic patients with peripheral arterial disease. J Atheroscler Thromb 10:253-8, 2003*
 29. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, Takeuchi H, Shimamoto K: *Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. Diabetes Care. 26:437-40 2003*
 30. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K: *Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. Clin Endocrinol. 61:753-9, 2004*
 31. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW: *Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. Circulation. 115:1528-36, 2007*
 32. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y: *Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 16:72-5, 2003*
 33. Fésüs G, Dubrovská G, Gorzelniak K, Kluge R, Huang Y, Luft FC, Gollasch M: *Adiponectin is a novel humoral vasodilator. Cardiovasc Res. 75:719-27, 2007*
 34. 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*
 35. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D: *Larger amounts of visceral adipose tissue in asian american. Obes Res 9:381-7, 2001*
 36. 김미진, 이연, 이병준, 윤재호, 신상열, 신영구, 정춘희: 제2형 당뇨병 환자에서 혈중 adiponectin과 인슐린저항성과의 관계. *당뇨병 27:260-71, 2003*
 37. 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 50:1126-33, 2001*
38. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S: *Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. Obes Rev 3:141-6, 2002*
39. Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, Winocour P, Stephenson P, Watson W, Turner C, Alberti KG: *Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. J Epidemiol Community Health 51:160-6, 1997*
40. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hige A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I: *Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. Hypertension. 47:1108-16, 2006*