한국영양학회지(*Korean J Nutr*) 2008; 41(8): 733~741

고혈압 환자에서 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도와 심장-대사위험인자와의 관련성 연구*

정 혜 경** · 신 민 정***§

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 영양팀,** 영남대학교 식품영양학과***

Plasma Levels of High Molecular Weight Adiponectin are Associated with Cardiometabolic Risks in Patients with Hypertension*

Chung, Hye Kyung · Shin, Min-Jeong*****§

*Department of Nutrition Services,** Youngdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 135-720, Korea*
*Department of Food and Nutrition,*** Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea*

ABSTRACT

In the present study, we comprehensively examined the associations of plasma levels of total adiponectin and high molecular weight (HMW) adiponectin with the features of cardiometabolic risks including body fat distribution, dyslipidemia, insulin resistance and inflammatory markers in a cross-sectional study of 110 treated hypertensive patients. Blood lipid profiles, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) derived from fasting glucose and insulin concentrations were determined. Plasma levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were analyzed using ELISA. The results showed that plasma levels of HMW-adiponectin were negatively associated with body mass index (BMI, $r = -0.203$, $p < 0.05$) and waist circumference ($r = -0.307$, $p < 0.01$), which was not shown in total adiponectin. Plasma levels of HMW-adiponectin were negatively associated with triglyceride ($r = -0.223$, $p < 0.05$) and positively associated with HDL-cholesterol ($r = 0.228$, $p < 0.05$). Plasma levels of adiponectin were positively associated with HDL-cholesterol ($r = 0.224$, $p < 0.05$). Plasma levels of HMW-adiponectin were negatively associated with hsCRP ($r = -0.276$, $p < 0.01$) and IL-6 ($r = -0.272$, $p < 0.01$). In addition, there were weak associations between plasma levels of HMW-adiponectin and TNF-α ($r = -0.163$, $p = 0.07$) and ICAM-1 ($r = -0.158$, $p = 0.09$). However, there were no significant associations of total adiponectin with inflammatory markers except hsCRP ($r = -0.203$, $p < 0.05$). Stepwise multiple linear regression analysis showed that only plasma levels of HMW-adiponectin was an independent factor influencing serum levels of hsCRP, a marker of systemic low grade inflammation, after adjusting for age, gender, BMI, waist circumference, alcohol intake, smoking status, blood lipids, total adiponectin and drug use ($p < 0.01$). These results suggest that HMW-adiponectin, rather than total adiponectin, is likely to be closely associated with the features of cardiometabolic risks in treated hypertensive patients and might be effective biomarker for the prediction of cardiovascular disease. (*Korean J Nutr* 2008; 41(8): 733~741)

KEY WORDS : high molecular weight adiponectin, cardiometabolic risk, hypertension, C-reactive protein, inflammation.

서 론

심혈관질환은 암에 이어 우리나라 사망원인의 2위에 해당하는 질병이고[1] 심혈관질환 예방과 치료를 위해 그 위험요인을 규명하려는 많은 노력이 이루어져 왔다. 복부비만과 고혈압 및 이상지혈증 등의 양상을 포괄하는 대사증후군은 지난 10여년에 걸쳐 심혈관질환의 새로운 위험인자로 대두되면서 심혈관질환 예방을 위해 우선적으로 조정해야 하는 치료목표로 인식의 폭이 확산되고 있다.[2] 실제 몇몇 역학 연구들에 의하면, 대사증후군은 나이와 흡연여부, 인종 및 LDL cholesterol 농도를 보정한 후에도 심혈관질환의 발병율과 그로 인한 사망률 및 제2형 당뇨병의 발병율을 크게 높이는 것으로 보고했고,[3-5] 특히 복부 비만이 가장 중심적 역할

접수일 : 2008년 10월 27일 / 수정일 : 2008년 11월 24일
채택일 : 2008년 12월 7일
*This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (MOEHRD, Basic Research Promotion Fund) KRF-2008-331-C00309
§To whom correspondence should be addressed.
E-mail : mjshin@ynu.ac.kr

© 2008 The Korean Nutrition Society

을 하는 요인인 것으로 알려져 있다.[6] 이러한 배경하에 최근 심혈관질환 고전적인 위험요인과 대사증후군의 공통 요소인 복부 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 염증반응, 이상지혈증 등의 군집을 가리켜 '심장-대사위험인자 (cardiometabolic risk)'라는 새로운 개념이 대두되었고 심혈관질환이나 당뇨병의 관리에 있어 그 중요성이 강조되고 있다.[7] 이러한 위험인자들은 독립적으로 작용할 뿐 아니라 개별인자들이 모여 심혈관질환의 위험도를 크게 상승시키기 때문에 심혈관질환의 예방을 위해 심혈관위험인자의 평가와 조기관리 및 치료가 필수적이라 하겠다. 더구나 대사증후군의 유병율은 미국의 경우 성인의 1/3에 달해 전세계적인 보건문제로 부각되고 있고[8] 우리나라의 경우도 2005년 국민건강영양조사 결과 30세 이상 남자 32.9%, 여자 31.8%가 대사증후군을 가지고 있는 것으로 파악되어[9] 그 유병율이 점차 증가되는 것으로 보고된 만큼 이들의 임상적용을 위한 관리가 필요하다.

지방조직에서 분비되는 대표적인 아디포카인 (adipokine)인 아디포넥틴은 인슐린 저항성과 밀접한 관련을 가지는 물질로서[10] 혈중 아디포넥틴의 감소는 심혈관 질환과 대사증후군 발생의 독립적 요인으로 알려져 있으며 당뇨병, 비만, 고혈압 발생과도 관련된다.[11-15] 또한 혈중 아디포넥틴 수준은 체질량지수, 허리엉덩이 둘레비, 혈압, 혈액 중성지방, 인슐린저항성지표 등과는 유의한 음의 상관관계, 고밀도지단백 콜레스테롤과는 유의한 양의 상관관계를 보이며 대사적 영향력을 끼친다.[16] 또한 많은 연구들에서 C-반응성 단백질 (C-reactive protein), interleukin-6, 세포괴사인자-α (tumor necrosis factor-α), 피브리노겐 등의 염증 반응지표와 음의 상관관계가 있음을 보여주어 이 물질이 동맥경화증에 관여할 것임을 시사한다.[17] 한편, 아디포넥틴은 혈액내에서 다양한 이성질체(isoform)로 존재하는데, 저분자인 삼합체 (trimer), 중분자인 육합체 (hexamer), 고분자인 다합체 (multimer) 아디포넥틴이 혈액에 존재하며,[18-21] 이성질체 형태에 따라 생리적 활성에 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 고분자량 아디포넥틴이 다른 이성체에 비해 생리적 활성이 큰 것으로 알려져 있는데,[21-24] 예를 들어 고분자량 다합체 아디포넥틴은 thiazolidinedione 투여 후 간에서의 인슐린 민감성 증가에 관여하나 총 아디포넥틴은 관련성이 없다고 보고된 바 있다.[22,23] 또한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 일본에서 시행된 연구에서는, 고분자량 아디포넥틴과 총 아디포넥틴의 비율이 남성과 여성 모두에서 관상동맥 질환 발생을 예측하는 유용한 지표임을 주장하였고,[25] 고분자량 아디포넥틴은 관상동맥질환 환자에서 관상동맥질환의 중증도를 반영하며 장기적 임상예후 지표가 될 수 있다고 보고하였다.[26] 이러한 결과는 고분자량 아디포넥틴이 인슐린저항성 및 대사증후군을 효과적으로 평가할 수 있다고 보고한 후속연구들과 비교적 일관된 결과를 보여준다.[27,28] 하지만, 고분자량 아디포넥틴은 활성화되기 전 상태의 전구체를 대표하는 것일 뿐이라는 주장과 함께,[20] 노인 여성을 대상으로 한 전향적 환자대조군 연구는 고분자량 아디포넥틴이 관상동맥질환 발생과 관련성이 없다는[29] 반대 연구결과를 보고하여 아직 논란의 여지가 존재하고 있다. 비만, 인슐린 저항성 등과 혈중 아디포넥틴과의 대사적 관련성이 아주 크고, 혈중 아디포넥틴이 이들 지표들의 biomarker로 인식된다는 점을 고려했을 때, 이들 분자량에 따른 생리적 특징의 차이와 더불어 심혈관 위험인자와 차별화된 관련성이 존재하는 지 살피는 것은 의미있다고 하겠다.

따라서 본 연구에서는 먼저 전체 대상자를 비만도에 따라 비만군, 비비만군 등 두 군으로 나누고 일반적으로 알려진 비만 관련지표 및 혈장 아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴이 차이를 보이는 지 확인하고, 각각 심장-대사 위험인자 관련 지표들과의 관련성을 비교 평가하여 심혈관질환 및 대사증후군 예측 지표로서 고분자량 아디포넥틴의 유용성을 알아보고자 하였다.

연구방법

조사대상

본 연구는 연세대학교 신촌세브란스 심장혈관병원에 내원한 환자 중 임상적으로 본태성 고혈압을 진단받은 18세 이상 70세 이하의 환자를 대상으로 진행하였다. 대상자 선정기준은 1) 심초음파검사와 운동부하검사를 통해서 허혈성 심질환이 없고 수축기 장애가 없이 비교적 혈압이 잘 조절되고 있는 경도 이하의 고혈압 환자 (160/100 mmHg 이하), 2) 혈압약을 적어도 6개월 이상 용법, 용량의 변경 없이 사용한 환자, 3) nitrate 제제를 24시간 전에 중단한 환자들을 대상으로 하였다. 제외대상으로는 1) 당뇨병이 있는 환자, 2) 조절이 되지 않는 중등도 이상의 고혈압 환자 ($\geqq$ 160/100 mmHg), 3) 70세 이상의 고연령자, 4) 관상동맥질환의 과거력이 있는 환자, 5) 만성 신장 기능 장애 (serum creatinine > 2 mg/dL), 6) 중증의 대동맥판막협착증, 비후성 심근병증환자, 7) 암 및 기타 만성질환이 동반되어 기대 생존기간이 1년 미만인 환자, 8) 심초음파상 심실수축기 기능장애가 있는 환자 (LVEF < 50%)의 경우 대상자에서 제외하였다. 본 연구의 내용은 연세대학교 의료원 임상시험센터 내 임상연구심의위원회의 승인을 받은 후 진행되었다.

조사내용 및 방법

연구대상자의 신장과 체중은 가벼운 옷차림 상태에서 전자저울과 전자 신장계측기를 이용하여 신장은 0.1 cm, 체중은 0.1 kg 까지 측정하였으며, 체질량지수 (body mass index, BMI)는 체중 (kg)/신장 $(m)^2$으로 계산하였다. 허리둘레는 신체둘레 측정용 줄자를 이용하여 직립자세에서 측정자내 오차가 적은 육안상 가장 가는 부위를 측정하였다. 혈압은 흡연이나 카페인 등의 섭취를 하지 않고 10분 이상의 안정을 유지한 상태로 앉은 자세에서 자동혈압계를 이용하여 수축기혈압과 이완기혈압을 측정하였다. 의무기록과 문진을 통해 현재 복용중인 약물에 대한 조사를 시행하였다. 채혈하기 전 12시간 이상 음식물을 먹지 않도록 지도하였으며, 대상자들의 혈액은 채혈 후 원심분리하여 혈청 및 혈장을 분리한 뒤 분석할 때까지 −80℃에서 냉동 보관하였다.

공복혈당, 인슐린, 인슐린 저항성의 지표 및 지질농도

대상자의 공복 정맥혈을 채혈해서 총콜레스테롤과 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 농도 및 공복혈당을 측정하였다. 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤은 Hitachi 747 자동분석기 (Hitachi Ltd., Japan)로 효소법을 이용하여 분석하였고, 중성지방은 glycerol test kit (Roche, Switzerland)을 이용하여 분석하였다. 공복혈당은 hexokinase법으로, 인슐린 농도는 INA-IRMA (Biosource, Belgium) 시약으로 γ-counter Cobra (Packard. USA)를 이용한 방사면역법 (IRMA 법)으로 측정하였다. 인슐린 저항성의 지표는 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)을 이용하였고, 다음의 방정식으로 산출하였다. HOMA-IR = {fasting insulin (mU/mL)*fasting glucose (mmoL/L)}/22.5.[30]

고감도 C-반응성 단백질, IL-6, TNF-a와 ICAM-1 농도

혈청 고감도 C-반응성 단백질 농도는 CRP-Latex (II) X2 (Seiken Laboratories Ltd, Tokyo, Japan)을 사용하여 Express Plus autoanalyzer (Chiron Diagnostics Co., MA, USA)로 분석하였다. 혈장 IL-6 (R&D Systems, USA), TNF-α (R&D Systems, USA)와 ICAM-1 (R&D Systems, USA) 농도는 enzyme-linked immunoassay로 각각 측정하였다.

혈장 아디포넥틴과 고분자량 아디포넥틴 농도

혈장 아디포넥틴 농도는 Human Adiponectin ELISA kit (Linco Research, USA)를 사용하여 제조자가 제시한 방법에 따라 측정하였다. 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 혈장 내 trimer 및 hexamer 형태의 아디포넥틴을 제거하는 과정을 거친후 enzyme-linked immunoassay로 측정하는 것으로서 Human HMW Adiponectin ELISA kit (Linco Research, USA)를 사용하여 제조자가 제시한 방법에 따라 측정하였다.

자료의 처리

모든 자료는 SPSS-PC+ 통계 package (version 12.0)를 사용하여 처리하였다. 변수들 간의 상관관계를 살펴보기 위해 Pearson's correlation coefficient와 stepwise multiple linear regression을 이용하여 분석하였다. 비만군과 비비만군간 변수의 평균 차이는 Student's t-test를 이용하여 비교하였다. 모든 측정치는 평균 ± 표준편차 (SD)로 나타내었고, 검정시 $p < 0.05$ 일 때를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

전체 대상자의 특성

본 연구 대상자는 고혈압 환자 총 110명을 최종대상으로 하였고, 남자 57명 (51.8%), 여자 53명 (48.2%)으로 구성되었다. 전체 대상자의 평균 연령은 55.0 ± 8.2세였으며, 평균 체질량 지수는 24.5 ± 2.3 kg/m^2, 평균 허리둘레는 82.9 ± 8.0 cm이었다. 전체 대상자의 평균 수축기혈압은 126.8 ± 12.8 mmHg, 평균 이완기혈압은 80.7 ± 9.1 mmHg인 것으로 나타났다. 본 연구는 이미 약물 병용요법으로 치료받고 있는 고혈압 환자를 대상으로 한 연구로, angiotensin converting enzyme inhibitor, α-blocker, β-blocker, diuretics, vasodilator 약제들은 전체 대상자의 80% 이상이 섭취하고 있었으며, calcium channel blocker와 angiotensin receptor blocker는 각각 전체 대상자의 36.4%, 60.0%에서 복용하고 있었다.

비만도에 따른 혈압, 혈청 지질농도 및 인슐린저항성 지표의 차이

전체 연구 대상자를 BMI에 따라 비비만군 (BMI < 25 kg/m^2)과 비만군 (BMI >= 25 kg/m^2)으로 나누어 혈중 지표들을 비교하였다. 전체 연구 대상자 중 60명 (54.5%)은 비비만군에 속했고, 50명 (45.5%)은 비만군으로 분류되었다. 비비만군과 비만군간 남녀 빈도와 연령의 차이는 없었다 (54.5 ± 9.2세 vs 55.9 ± 6.9세). 수축기혈압은 비비만군이 125.7 ± 12.1 mmHg, 비만군이 128.2 ± 13.6 mmHg을 나타냈고, 이완기혈압은 비비만군이 80.3 ± 7.9 mmHg,

비만군이 81.3 ± 10.4 mmHg으로 측정되었으며 두군간의 유의한 차이는 없었다. 혈청 중성지방은 비비만군에 비해 비만군에서 유의하게 높은 한편 ($p < 0.05$), HDL-콜레스테롤은 비만군에서 유의적으로 낮았다 ($p < 0.05$). 혈청 총콜레스테롤 농도와 LDL-콜레스테롤 농도는 두군간의 차이를 보이지 않았다. 한편, 공복 혈당과 인슐린 농도로부터 산출된 인슐린저항성의 지표인 HOMA-IR은 비만군이 비비만군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다 ($p < 0.001$, Table 1).

비만도에 따른 혈장 아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴 및 염증지표 농도의 차이

Table 2에 제시한 결과와 같이 혈장 아디포넥틴 농도는 비비만군이 비만군에 비해 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 하지만 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 비비만군에서 비만군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 염증반응의 지표로서 측정된 TNF-α ($p < 0.05$)와 IL-6 농도 ($p < 0.001$)는 비비만군에 비해 비만군에서 유의하게 높았다. 한편 ICAM-1 (192.6 ± 51.7 ng/mL vs 203.9 ± 79.4 ng/mL)과 고감도 CRP 농도 (1.07 ± 1.79 μg/mL vs 1.15 ± 1.19 μg/mL)는 비만군에서 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

혈장 아디포넥틴 및 고분자량 아디포넥틴 농도와 심장-대사위험인자와의 관련성

본 연구에서는 BMI, 허리둘레, 혈중 지질농도, HOMA-IR 및 염증지표 (C-반응성 단백질, TNF-α, IL-6, ICAM-1)를 포함하는 심장-대사위험인자와 혈장 아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴 농도와의 관련성을 살펴보았다. 먼저, 본 연구 대상자의 경우 혈장 아디포넥틴 농도는 BMI 및 허리둘레와 유의한 관련성을 보이지 못한 반면, 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 BMI ($r = -0.203$, $p < 0.05$) 및 허리둘레 ($r = -0.307$, $p < 0.01$)와 유의한 음의 상관관계를 보였다. 또한, 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 혈청 중성지방 농도와 유의한 음의 상관관계를 ($r = -0.223$, $p < 0.05$), HDL-콜레스테롤 농도와는 유의한 양의 상관관계 ($r = 0.228$, $p < 0.05$)를 나타냈다. 이에 비해 혈장 아디포넥틴 농도는 혈청 중성지방 농도와는 관련성을 보이지 않았고, HDL-콜레스테롤 농도와는 유의한 양의 상관관계 ($r = 0.224$, $p < 0.05$)를 나타냈다. 한편, LDL-콜레스테롤 농도와는 혈장 아디포넥틴 및 고분자량 아디포넥틴 농도 모두 아무런 관련성을

Table 1. Age, blood pressure, lipids and HOMA-IR of treated-hypertensive patients

	Total (n = 110)	Non-obese (n = 60)	Obese (n = 50)
Age (yrs)	55.0 ± 8.2	54.5 ± 9.2	55.9 ± 6.9
BMI (kg/m^2)	24.5 ± 2.3	22.8 ± 1.3	26.5 ± 1.6**
Waist circumference (cm)	82.9 ± 8.0	77.9 ± 6.0	88.4 ± 6.2**
Systolic pressure (mmHg)	126.8 ± 12.8	125.7 ± 12.1	128.2 ± 13.6
Diastolic pressure (mmHg)	80.7 ± 9.1	80.3 ± 7.9	81.3 ± 10.4
Total cholesterol (mg/Dl)	185.5 ± 29.6	182.1 ± 28.2	189.6 ± 30.9
Triglyceride (mg/dL)	141.1 ± 91.9	125.0 ± 75.4	160.4 ± 106.1*
HDL-cholesterol (mg/dL)	55.3 ± 13.7	57.6 ± 14.6	52.6 ± 12.2*
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.8 ± 28.9	121.0 ± 27.4	127.1 ± 30.8
HOMA-IR[1]	1.9 ± 1.7	1.5 ± 1.6	2.5 ± 1.7**

Values are Mean ± S.D.
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$, t-test between non-obese and obese patients
BMI: body mass index, [1]homeostasis model assessment of insulin resistance

Table 2. Plasma levels of total adiponectin, HMW adiponectin, CRP and cytokines of treated-hypertensive patients

	Total (n = 110)	Non-obese (n = 60)	Obese (n = 50)
Total adiponectin (μg/mL)	8.7 ± 4.8	9.3 ± 5.2	8.2 ± 4.3
HMW adiponectin (μg/mL)	4.7 ± 5.2	5.7 ± 6.1	3.4 ± 3.6*
hsCRP (μg/mL)	1.11 ± 1.53	1.07 ± 1.79	1.15 ± 1.19
TNF-a (pg/mL)	2.98 ± 5.8	1.8 ± 1.0	4.4 ± 8.4*
IL-6 (pg/mL)	2.99 ± 7.2	1.4 ± 1.0	4.9 ± 10.3**
ICAM-1 (ng/mL)	197.7 ± 65.7	192.6 ± 51.7	203.9 ± 79.4

Values are Mean ± S.D.
*: $p<0.05$, **: $p<0.001$, t-test between non-obese and obese patients
HMW adiponectin: high molecular weight adiponectin, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor-α, IL-6: interleukin-6, ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1

보이지 않았다. HOMA-IR은 경우, 혈장 아디포넥틴 농도 ($r = -0.259$, $p < 0.05$)와 고분자량 아디포넥틴 농도 ($r = -0.271$, $p < 0.05$) 모두 유의한 음의 상관관계를 보여주었다. 염증지표와의 관련성을 살펴본 결과, 혈장 아디포넥틴 농도는 혈장 TNF-α, IL-6, ICAM-1 등의 농도와 아무런 관련성을 보이지 않았고 고감도 C-반응성 단백질 농도와의 유의한 음의 상관관계를 나타냈다 ($r = -0.203$, $p < 0.05$). 반면, 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 IL-6 ($r = -0.272$, $p < 0.01$) 및 고감도 C-반응성 단백질 농도 ($r = -0.276$, $p < 0.01$)와 강한 음의 상관관계를 보였고, TNF-α ($r = -0.163$, $p = 0.07$) 및 ICAM-1 ($r = -0.158$, $p = 0.09$)와는 음의 경향을 보여주었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 3).

혈청 고감도 C-반응성 단백질 농도에 영향을 주는 독립적인 위험인자 결정

Systemic low grade inflamation을 대표하는 지표인 고감도 C-반응성 단백질의 농도에 영향을 주는 독립적인 요인을 알아보기 위해 나이, 성별, 비만도, 허리둘레, 알코올 섭취, 흡연 여부, 혈청 지질농도, 혈장 총 아디포넥틴 및 약물복용 여부등을 보정한 stepwise multiple linear regression을 실시하였다. 그 결과, 당뇨병이 없는 고혈압 환자에게 있어서 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도만이 고감도 C-반응성 단백질 농도를 결정짓는 독립적인 인자인 것으로 나타났다 ($p < 0.01$, $R = 0.251$) (Table 4).

Table 3. Correlation coefficients between plasma total adiponectin, high molecular weight adiponectin and cardiometabolic risks in treated hypertensive patients

	Total adiponectin	HMW-Adiponectin
BMI	−0.130	−0.203*
Waist circumference	−0.174	−0.307**
Triglyceride	−0.113	−0.223*
HDL-cholesterol	0.224*	0.228*
HOMA-IR	−0.259*	−0.271*
hsCRP	−0.203*	−0.276**
TNF-α	−0.141	−0.163
IL-6	−0.169	−0.272**
ICAM-1	0.114	−0.158

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

Table 4. Stepwise multiple regression analysis to identify factors influencing serum hsCRP

Dependent variable	Independent variable	Adjusted β-coefficients	p-value	R
hsCRP	HMW-adiponectin	−0.251	< 0.01	0.251

Independent variables include: baseline characteristics, total cholesterol, TG, HDL-cholesterol, total adiponectin, HMW adiponectin and drug use

고 찰

본 연구는 고혈압 환자를 대상으로 혈장 고분자량 아디포넥틴과 총 아디포넥틴의 심장-대사위험인자와의 관련성을 비교 평가하여 혈장 고분자량 아디포넥틴이 총 아디포넥틴에 비해 심혈관질환 및 대사성 증후군을 예측하는 데 보다 유용한 지표인지 확인하고자 하였다.

비만인의 경우 혈중 아디포넥틴 농도의 감소와 혈당 증가, 인슐린저항성, 이상지혈증, 염증지표의 증가 등의 대사적 특징을 보이는데,[6,16] 본 연구에서는 비만군과 비비만군 등의 두군으로 나누어 대사적 특성을 비교한 결과, 비만군은 비비만군에 비해 혈청 중성지방, TNF-α, IL-6, ICAM-1 농도가 유의적으로 높았으며 고밀도 콜레스테롤 농도는 낮아 비만인의 전형적인 대사적 특성을 나타내었다. 하지만 고분자량 아디포넥틴 농도의 경우 비비만군에 비해 비만군에서 유의적으로 낮은 농도를 보인 반면, 혈장 아디포넥틴 농도는 비만군과 비비만군사이에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. BMI와의 상관성 분석 결과도 이와 유사한 양상을 보여, 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 BMI와 유의적인 음의 상관관계를 보였으나 혈장 아디포넥틴 농도는 BMI와 아무런 관련성을 보이지 않았다. 따라서 고분자량 아디포텍틴이 혈장 아디포넥틴에 비해 비만인의 대사적 특성을 보다 잘 반영하는 지표인 것으로 추정된다. 한편, 복부 비만은 심장-대사위험인자 중 가장 중심이 되는 인자이며 허리둘레는 총 체지방량과 매우 밀접한 상관성을 지닌다고 보고된 바, 아디포넥틴 수준과 허리둘레의 상관성은 심혈관 질환 및 대사증후군의 예측 인자로서 아디포넥틴 유용성 평가에 중요한 근거가 된다.[31] 본 연구에서 복부비만 지표인 허리둘레와의 상관성 분석 결과, 고분자량 아디포넥틴은 허리둘레와 유의한 음의 상관관계를 보였으나 혈장 아디포넥틴은 유의한 상관관계를 보이지 않아, 고분자량 아디포넥틴이 혈장 아디포넥틴에 비해 복부비만도와 보다 밀접한 관련을 지니는 지표임을 확인하였다. 특히 고분자량 아디포넥틴은 체질량 지수 보다 허리둘레와 더욱 강력한 상관관계를 보여, 비만도 자체 보다 더 강력한 심장-대사 위험인자로 알려진 복부비만을 보다 잘 반영할 수 있는 지표가 될 수 있음을 보여주었다. 따라서 본 연구결과는 복부지방 축적의 증가가 아디포넥틴의 생성을 감소시키며 이러한 작용은 주로 고분자량 아디포넥틴의 감소에 의한 것으로 추정될 수 있다.[32]

아디포넥틴은 인슐린 감지작용 (sensertizer)을 통해 혈당조절 및 인슐린 저항성에 관여하는 물질이며,[33,34] 혈액 아

디포넥틴 농도의 감소는 내당능 장애 및 당뇨병 발생의 독립적 인자로 알려져 있다.[33] 본 연구 결과, 혈장 아디포넥틴과 고분자량 아디포넥틴 모두 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR과 유의적인 음의 상관관계를 보여주었고, 이는 아디포넥틴을 통한 혈당 및 인슐린 민감성 조절 기능이 AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway를 활성화하여 지방산 산화를 증가시키고 근육에서의 포도당 유입을 증가시키고 간에서 포도당 생성을 감소시키기 때문이라는 기전을 뒷받침하는 결과라 할 수 있다.[34] 또한 Aso 등[25]이 일본인 당뇨병 환자 280명을 대상으로 한 연구에서 혈장 아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴-혈장 아디포넥틴 비율 세가지 지표 모두 HOMA-IR과 강한 음의 상관 관계를 보인다고 본 연구와 유사한 결과를 보고하였다. 그 외에도 Seino 등[28]은 질병이 없는 일본인 성인 남성을 637명을 HOMA-IR에 따라 네군으로 분류하고 혈장 아디포넥틴, 고분자량아디포넥틴, 고분자량 아디포넥틴-혈장 아디포넥틴 비율을 평가한 결과, 세가지 지표 중 고분자량 아디포넥틴이 인슐린 저항성 및 대사성증후군을 예측하는 가장 좋은 지표라고 보고하였다. 본 연구의 경우는 적은 대상자수로 인해 인슐린저항성 정도에 따른 혈장 아디포넥틴과 고분자량 아디포넥틴과의 상관성 정도에 있어 확연한 차이를 보이지 못한 것으로 평가된다.

여러 선행 연구들을 통해 혈중 아디포넥틴은 이상지질혈증 및 염증성지표 증가와 관련있고, 혈장 아디포넥틴의 감소는 심혈관질환 발생의 독립적 인자임을 보고하였다.[14,16,17,35] 또한 혈장 아디포넥틴이 혈청 중성지방, 총콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등과 음의 상관관계를, 고밀도지단백 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 가지며 염증성 지표들과는 음의 상관관계를 보여 심혈관 질환을 예측하는 지표임이 많은 연구결과들을 통해 제시되었다.[16,17] 최근의 연구는 고분자량 아디포넥틴 역시 혈장 아디포넥틴과 유사하거나 보다 우수하게 혈청지질 수준 및 염증지표와의 상관성을 보여 심장-대사 위험인자를 반영하는 좋은 지표임을 보고하였는데,[25,32] 본 연구는 혈중 아디포넥틴 수준과 심장-대사 위험인자와의 관련성을 약물 복용중인 고혈압 환자를 대상으로 살펴본 것으로, 이미 초기 동맥경화증에 노출되었을 가능성이 있는 위험군을 대상으로 했다는 점에서 선행연구들과 차별성을 보인다. 본 연구결과 고분자량 아디포넥틴과 혈장 아디포넥틴 모두 고밀도콜레스테롤과 양의 상관관계를 보였으나 고분자량 아디포넥틱만이 혈청 중성지방과 음의 상관관계를 보였고 혈장 아디포넥틴은 혈청 중성지방과 유의적 상관관계를 보이지 않아, 고분자량 아디포넥틴이 혈장 아디포넥틴에 비해 이상지질혈증과 더욱 다양한 관련성을 나타내었다.

한편, 본 연구의 주요결과 중 하나는 혈중 아디포넥틴 수준과 심장-대사위험인자를 구성하는 주요 인자인 염증지표와의 관련성에 관한 것이다. 본 연구결과 고분자량 아디포넥틴은 염증지표 중 IL-6, 고감도 C-반응성 단백질 농도와 강한 음의 상관관계를 보였고 TNF-α, ICAM-1과는 유의적이진 않으나 음의 경향을 보였다. 이에 비해 혈장 아디포넥틴의 경우 C-반응성 단백질 농도를 제외한 염증지표와 유의적인 관련성을 보이지 않아 고분자량 아디포넥틴이 혈장 아디포넥틴에 비해 보다 일관되게 염증지표와 관련성을 보였다. C-반응성 단백질은 systemic low grade inflammation을 대표하고 잠재적 동맥경화증의 위험도를 높이는 염증 지표로서 심혈관 질환 발생을 예측하는 유용한 지표로 임상에서 사용되고 있다.[36] 본 연구의 회귀분석 결과, 고분자량 아디포넥틴은 고감도 C-반응성 단백질 농도에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났다. 본 연구에서 보여지는 혈중 고분자량 아디포넥틴과 염증지표와의 관련성은 다음과 같은 몇가지 기전으로 설명할 수 있겠다.

먼저, 간에서의 C-반응성 단백질은 지방세포 혹은 대식세포의 염증세포 등에서 생성되는 IL-6에 의해 주로 조절되어 합성되고,[37] 이때 TNF-α는 IL-6 생성의 주된 유도물질이 된다. 그런데 TNF-α는 지방조직에서 아디포넥틴 유전자 발현 및 분비를 감소시키면서 길항작용을 하는 것으로 알려져 있으므로,[38,39] 결과적으로 아디포넥틴은 IL-6을 down regulation 할 수 있고 이를 통해 C-반응성 단백질의 합성과 분비를 감소시키는 것이라 추정할 수 있다. 이렇듯 간접적으로 간에서의 C-반응성 단백질 합성을 조절하는 기전 뿐 아니라 최근 지방조직에서 C-반응성 단백질의 mRNA 수준과 아디포넥틴의 mRNA 수준이 역상관관계를 보이며 직접적으로 조절한다는 보고도 있다.[40] 또한, 아디포넥틴은 부분적으로 AMPK signaling pathway를 조절함으로써 내피세포에서 NF-KB활성을 저해하고 이를 통해 C-반응성 단백질의 발현을 조절할 수 있다는 최신 견해[41]로도 부분적으로 설명될 수 있겠다. 이러한 기전을 바탕으로 한 본 연구의 결과는 혈중 아디포넥틴이 C-반응성 단백질 수준에 미치는 영향이 주로 고분자량 아디포넥틴을 통한 것임을 보여준다고 하겠고, 이를 규명하기 위한 후속 기전 연구가 필요하다고 하겠다. 이미 상당부분 정립되어 있는 혈중 C-반응성 단백질과 동맥경화증과의 관련성을 고려했을때,[42] 고분자량 아디포넥틴이 고감도 C-반응성 단백질 농도와 강한 음의 상관관계를 가지며 관상동맥 질환 환자의 장기간의 임상적 결과 (cardiovascular event)를 예측하는 지표라고 주장한 Inoue 등[26]의 결과나 고분자량 아디포넥틴의 감소가 고감도

C-반응성 단백질 증가와 함께 평가시 대사성 증후군의 예측도를 상승시키는 인자라는 주장[43]에도 일관되게 적용될 수 있겠다. 결과적으로 아디포넥틴의 혈액 지질 대사 개선 및 염증 지표 감소를 통한 심혈관 질환의 예방 효과는 주로 고분자량 아디포넥틴의 효과로부터 기인하는 것으로 추정되고, 이는 고분자량 아디포넥틴의 감소가 혈장 아디포넥틴 감소 보다 심혈관 질환 및 대사증후군의 위험도를 예측하는데 더욱 유용한 지표일 수 있음을 시사한다.

본 연구는 비교적 적은 연구 대상자를 대상으로 진행하였고, 고혈압 환자를 대상으로 시행하였으므로 본 연구결과를 일반화시키기 어렵다는 제한점을 가진다. 또한 단면 연구이므로 고분자량 아디포넥틴이 혈장 아디포넥틴에 비해 심혈관 질환 및 대사성 증후군 발생 등 장기적인 임상 효과 예측에 보다 유용한 지표인지 확인하지 못하였다. 따라서 아디포넥틴 이성체와 심혈관 질환 및 대사성 증후군 발생간의 관련성을 평가하기 위한 장기간의 추적 연구가 많은 환자를 대상으로 수행되어야 할 필요가 있겠다.

결론적으로 고분자량 아디포넥틴은 고혈압 환자에게 있어 비만도, 인슐린저항성, 이상지질혈증, 염증지표 등과 관련성을 보여 심장-대사위험인자를 반영하는 지표라 할 수 있겠다. 또한 고분자량 아디포넥틴은 혈장 아디포넥틴과는 관련성을 나타내지 않는 BMI, 허리둘레, 중성지방, IL-6와 유의적인 음의 상관관계를 보여 고분자량 아디포넥틴의 감소는 혈장 아디포넥틴 감소에 비해 심혈관 질환 및 대사증후군을 예측하는데 더욱 유용하고 정확한 지표로 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

고혈압 환자 110명을 대상으로 혈장 고분자량 아디포넥틴과 총 아디포넥틴 농도를 측정하고 심장-대사위험인자와의 관련성을 비교 평가한 연구 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 비만군과 비비만군으로 나누어 비교한 결과, 고분자량 아디포넥틴 농도는 비만군에서 유의적으로 낮았으나 총 아디포넥틴 농도는 두군간 유의적인 차이를 보이지 않았다.

2) 비만도를 나타내는 BMI 및 허리둘레의 경우 고분자량 아디포넥틴과 음의 상관관계를 보였으나 혈장 아디포넥틴과는 유의적인 상관관계를 보이지 않았다.

3) 혈액 지질 수준과의 상관성 평가시, 고분자량 아디포넥틴은 중성지방과 음의 상관관계를, 고밀도 콜레스테롤과는 양의 상관관계를 보였으며 혈장 아디포넥틴의 경우 단지 고밀도 콜레스테롤과 유의적인 양의 상관관계를 보였다.

4) 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR의 경우 고분자량 아디포넥틴 및 혈장 아디포넥틴 모두와 음의 상관관계를 보였다.

5) 염증지표와의 상관성 분석 시, 고분자량 아디포넥틴은 C-반응성 단백질, IL-6과 강한 음의 상관 관계를 TNF-α, ICAM-1과 음의 경향을 보였으나 혈장 아디포넥틴은 C-반응성 단백질외에는 상관관계를 보이지 않았다. 또한 회귀분석 결과, 혈장 고분자량 아디포넥틴 농도는 C-반응성 단백질 수준을 예측하는 독립적 인자였다.

위의 결과로 보아 고분자량 아디포넥틴은 혈장 아디포넥틴보다 전반적으로 심장-대사위험인자와 더 많은 상관성을 보여주었다. 따라서 심혈관 질환 및 대사성증후군을 예측하고 반영하는 데 혈장 고분자량 아디포넥틴 수준이 총 아디포넥틴 수준보다 민감하고 정확한 지표로 활용될 수 있을 것이다.

Literature cited

1) Korean National Statistcal Office. Change in leading causes of death; 2006
2) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
3) Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819
4) Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414
5) Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072
6) Aronne LJ, Isoldi KK. Overweight and Obesity: Key Components of Cardiometabolic Risk. *Clin Cornerstone* 2007; 8: 29-37
7) Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887
8) Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449
9) South Korean ministry of health and social affairs. 2005 National Health and Nutrition survey: Health Examination; 2006
10) Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer 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* 2001; 50: 1126-1133
11) 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
12) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectimia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935
13) Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-75
14) Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764-3769
15) 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 concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599
16) 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* 2002; 10: 1104-1110
17) Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin- a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264-280
18) Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120: 803-812
19) Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085
20) Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, Lodish HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity: different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 50810-50817
21) Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363
22) Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162
23) Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, Scherer PE, Hawkins M. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1621-1629
24) Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94: e27-e31
25) Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, Okuno T, Inoue T, Node K, Tobe T, Inukai T, Nakano Y. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006; 55: 1954-1960
26) Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, Inukai T, Okuno T, Node K. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 569-574
27) Liu Y, Retnakaran R, Hanley A, Tungtrongchitr R, Shaw C, Sweeney G. Total and high molecular weight but not trimeric or hexameric forms of adiponectin correlate with markers of the metabolic syndrome and liver injury in Thai subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4313-4318
28) Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism* 2007; 56: 1493-1499
29) Sattar N, Watt P, Cherry L, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1846-1849
30) Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
31) 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: 459-469
32) Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249-259
33) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792
34) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295
35) Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655-1663
36) Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369
37) Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-636

38) Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089
39) Bruun JM, Lihn AS, Verdich C. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 527-533
40) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada 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: 671-674
41) Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells. Evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1368-1374
42) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
43) Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, Miki T, Makino H, Kohara K. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 715-722