

Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением

С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Их профилактика и лечение являются актуальной проблемой современной медицины. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение [8], которое само, независимо от степени ожирения, является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ССЗ. Комплекс клинических и гормонально-метаболических нарушений, способствующих раннему развитию атеросклероза, у больных с абдоминальным ожирением объединен понятием «метаболический синдром» (МС). В основе патогенеза МС лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия [1].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению роли самой жировой ткани в механизмах развития ИР и проявлений МС. Прогресс в изучении биологии адипоцита позволяет считать жировую ткань не пассивным депо энергии, а важным эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. В ней синтезируется большое количество биологически активных веществ (адипоцитокинов), которые рассматриваются в качестве возможных медиаторов метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции [5]. Жировая ткань посредством эндокринных, паракринных и аутокринных влияний включена в регуляцию функции многих органов и тканей, в том числе гипоталамуса, надпочечников, поджелудочной железы, печени, мышечной ткани, почек, эндотелия, иммунной системы и других.

Одним из представителей семейства адипоцитокинов является адипонектин. Первое описание адипонектина было сделано М. Scherer с соавторами в 1995 г. Адипонектин, также известный как Acrp30 (Adipocyte complement-related protein of 30 kDa), или AdipoQ, представляет собой протеин, со-

стоящий из 247 аминокислот (имеет N-терминальный коллагеноподобный домен и C-терминальный глобулярный домен), молекулярный вес его составляет 28–30 кД. Ген, кодирующий синтез адипонектина, локализуется на хромосоме 3q27. У здоровых людей уровень адипонектина в сыворотке крови колеблется в диапазоне 1–20 нг/мл [7,14].

Согласно экспериментальным данным, адипонектин обладает широким спектром метаболических эффектов: в скелетных мышцах способствует окислению свободных жирных кислот (СЖК) и утилизации глюкозы (посредством активации 5'-АМФ-киназы), снижению синтеза триглицеридов, улучшает чувствительность к инсулину за счет повышения фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и уменьшения отложений липидов в миоцитах; в печени способствует окислению СЖК и утилизации глюкозы (посредством активации 5'-АМФ-киназы), снижению синтеза СЖК; повышает чувствительность к инсулину (как за счет прямого действия, так и опосредованно за счет уменьшения уровня циркулирующих липидов). Введение адипонектина экспериментальным животным способствует улучшению чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе и может корректировать гипергликемию, ассоциированную с ожирением [11,12].

Представляет интерес протективная роль адипонектина в отношении повреждений сосудистой стенки при атерогенезе. Как известно, атеросклеротические изменения сосудистой стенки базируются на прогрессировании трех клеточных феноменов: адгезии моноцитов на эндотелиальных клетках за счет экспрессии молекул адгезии, поглощении окисленных ЛПНП макрофагами и пролиферации мигрировавших гладкомышечных клеток. Проведенные экспериментальные исследования позволяют предположить, что адипонектин обладает многофакторным действием в отношении атерогенеза. Он уменьшает сосудистое воспаление, тормозит клеточные проатеросклеротические феномены (адгезию моноцитов к эндотелию, транс-

формацию макрофагов в пенистые клетки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток), подавляет экспрессию молекул адгезии: ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии), VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток), Е-селектина, способных вызывать воспалительные изменения эндотелия; снижает продукцию цитокинов макрофагами, оказывая протективное действие в отношении развития атеросклероза [8].

Данные о содержании адипонектина у больных с абдоминальным ожирением и связанными с ним гормонально-метаболическими нарушениями в отечественной литературе практически не представлены.

Целью нашего исследования являлось изучение уровня адипонектина крови и его взаимосвязей с антропометрическими, гормонально-метаболическими показателями и композиционным составом тела у мужчин с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы

В основную группу было включено 66 мужчин с абдоминальным ожирением (ИМТ $31,9 \pm 3,4$ кг/м², ОТ $107,8 \pm 8,5$ см, ОТ/ОБ $1,0 \pm 0,1$) в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст $31,3 \pm 7,1$ лет). В группу контроля вошли 14 мужчин с нормальной массой тела (ИМТ $22,2 \pm 2,4$ кг/м², ОТ $81,3 \pm 8,0$ см, ОТ/ОБ $0,8 \pm 0,1$) в возрасте от 22 до 33 лет (средний возраст $29,7 \pm 4,3$ лет).

Критериями включения в основную группу были: избыточная масса тела или ожирение I–II степени с абдоминальным отложением жировой ткани (ИМТ от 27 до 40 кг/м², ОТ более 94 см, ОТ/ОБ более 0,9), возраст от 18 до 45 лет.

В исследование не включались пациенты с булимией, тяжелой или вторичной АГ, СД-2, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями.

В ходе исследования проводили антропометрические измерения (массу тела, рост, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ). В сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания, определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП соответственно), глюкозы (ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы Abbott, США); адипонектина (иммуноферментным методом набором фирмы BSM Diagnostics, США), инсулина (ИРИ) (иммунофлюоресцентным методом набором фирмы Delfia, Финляндия) (зав. лаб. А.В. Ильин). ИР оценивалась с помощью гомеостатической модели определения, или критерия НОМА: концентрация инсулина (мкЕд/мл) $\times$ показатель глюкозы натощак (ммоль/л)/22,5. Для определения площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ) на уровне L4 проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) абдоминальной области на аппарате Magnetom Impact фирмы Siemens, Германия (зав. отд. А.В. Воронцов).

Диагностика МС проводилась согласно рекомендациям Международной федерации по изуче-

нию диабета (2005 г.). Диагноз МС ставился при наличии абдоминального ожирения (ОТ ≥ 94 см) и двух и более из нижеперечисленных признаков:

- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л
- ХС ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.)
- глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л

Оценка показателей уровня липидов проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза (2001 г.). Показатели считались нормальными при ОХС $< 5,2$ ммоль/л, ХС ЛПНП $< 3,9$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,03$ ммоль/л, коэффициенте атерогенности (ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) < 3 , ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

Состояние углеводного обмена оценивалось на основании рекомендаций ВОЗ (1998 г.). Нормальной считалась концентрация глюкозы сыворотки крови натощак $< 5,6$ ммоль/л. За нормальные значения были приняты показатели ИРИ натощак < 25 мЕд/мл, индекса НОМА $< 2,77$.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 2000). Количественные показатели представлялись в виде медианы и перцентилей. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе или от общего числа обследованных.

Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Краскала – Уоллиса (для трех и более групп) или критерия Манна-Уитни (для двух групп). В случае выявления достоверных различий множественное сравнение проводилось с использованием критерия Ньюмена – Кейлса. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении основной (группа 1, $n=66$) и контрольной (группа 2, $n=14$) групп при допустимом уровне значимости ($p < 0,05$) выявлены различия в уровне адипонектина. У мужчин с абдоминальным ожирением отмечался более низкий уровень адипонектина (в среднем $1,07 \pm 0,61$ нг/мл, медиана 0,95 (0,72;1,20)). При этом средний уровень адипонектина в контрольной группе составил $1,60 \pm 0,66$ нг/мл. Кроме отличий по уровню адипонектина и, естественно, по антропометрическим показателям (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), пациенты основной и контрольной групп статистически значимо различались по показателям липидного спектра крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индексу атерогенности), индексу НОМА, уровню ИРИ и площади ВЖТ (характеристика групп представлена в таблице 1).

При сравнительном анализе содержания адипонектина у пациентов с разной степенью ожирения выявлена тенденция к уменьшению его уровня по мере увеличения ИМТ. У здоровых мужчин ($n=14$)

этот показатель составил $1,6 \pm 0,7$ нг/мл. У пациентов с избыточной массой тела ($n=20$, ИМТ 25,0-29,9) средний уровень адипонектина составил $1,2 \pm 0,5$ нг/мл, с I степенью ожирения ($n=31$, ИМТ 30,0-34,9) – $0,9$ (0,8;1,2) нг/мл, II степенью ожирения ($n=15$, ИМТ 35,0-39,9) – $0,8 \pm 0,4$ нг/мл. Однако, статистически значимыми ($p<0,05$) различия по уровню адипонектина были только между пациентами с ожирением и мужчинами контрольной группы. Кроме того, пациенты с ожирением статистически значимо отличались от мужчин с нормальной массой тела по площади ВЖТ на уровне L-4, таким метаболическим показателям как ТГ, ХС ЛПВП, индекс атерогенности, индекс НОМА, ИРИ, а пациенты со II степенью ожирения – и по уровню ХС ЛПНП. Достоверных различий между группами по уровню ОХС не было.

Среди больных ожирением у 36 из 66 (55% обследуемых) был выявлен низкий (т.е. менее 1,0 нг/мл) уровень адипонектина (группа 1А) – в среднем $0,7 \pm 0,2$ нг/мл. У остальных (30 пациентов, т.е. 45%) уровень адипонектина был в пределах нормы (группа 1Б) и составил в среднем $1,5 \pm 0,7$ нг/мл. Между этими двумя когортами больных при допустимом уровне значимости ($p<0,05$) существовала статистически достоверная ($t<0,05$) разница не только по уровню адипонектина: пациенты с низким уровнем адипонектина имели более низкие значения ХС ЛПВП по сравнению с пациентами с нормальным уровнем адипонектина ($1,1 \pm 0,3$ и $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно).

В группе больных с низким уровнем адипонектина (группа 1А) отмечалась более высокая частота метаболических нарушений. Гипертриглицеридемия встречалась у 42% больных, низкий уровень ХС ЛПВП – у 41%, гиперинсулинемия – у 23%, повышение индекса НОМА – у 52% обследованных. Тогда как в группе с нормальным уровнем адипонектина гипертриглицеридемия встречалась у 30% больных, низкий уровень ХС ЛПВП – только у 7%, гиперинсулинемия – у 14%, повышение индекса НОМА – у 28% пациентов (рис. 1 и 2). Статистически значимых различий между группами 1А и 1Б по встречаемости гиперхолестеринемии (соответственно 58% и 50%) и АГ (соответственно 33% и 40%) получено не было.

В целом среди всех пациентов с абдоминальным ожирением частота встречаемости МС составила 48%. При этом среди больных группы 1А МС был диагностирован в 52% случаев, а среди больных группы 1Б – только в 43%.

В группе 1А, по сравнению с группой 1Б, был выше ИМТ ($32,7 \pm 3,4$ и $30,9 \pm 3,2$ кг/м² соответственно, $t=0,06$), больше ОТ ($109,7 \pm 8,1$ и $105,4 \pm 8,5$ см соответственно, $t=0,09$) и ОТ/ОБ ($0,99 \pm 0,06$ и $0,96 \pm 0,05$ соответственно, $t=0,05$).

Не было достоверных различий ($t=0,12$) между пациентами группы 1А и группы 1Б по площади ВЖТ ($226,9 \pm 71,9$ см² и $194,2 \pm 68,9$ см² соответственно).

Таблица 1

Характеристика групп по антропометрическим и метаболическим показателям
($M \pm m$ или медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль))

Показатели	Основная группа ($n=66$)	Контрольная группа ($n=14$)
Возраст (лет)	$31,3 \pm 7,1$	$29,7 \pm 4,3$
ИМТ (кг/м ²)	$31,9 \pm 3,4$	$22,2 \pm 2,4^{**}$
ОТ (см)	$107,8 \pm 8,5$	$81,3 \pm 8,0^{**}$
ОХС (ммоль/л)	$5,5 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,3^*$
ТГ (ммоль/л)	$1,9$ (1,2;2,7)	$0,8$ (0,7;1,1) ^{**}
ХС ЛПНП (ммоль/л)	$3,6 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,1^*$
ХС ЛПВП (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4^*$
Коэффициент атерогенности	$3,2 \pm 1,0$	$1,5$ (1,4;2,4) [*]
НОМА	$2,5$ (1,3;5,0)	$0,9$ (0,6;1,4) ^{**}
ИРИ (мЕд/мл)	$10,3$ (5,5;19,7)	$4,0$ (2,6;5,9) [*]
Адипонектин (нг/мл)	$1,0$ (0,7;1,2)	$1,6 \pm 0,7^*$
Площадь ВЖТ (см ²)	$211,5 \pm 71,8$	$127,1 \pm 21,1^{**}$

* - $p<0,05$; ** - $p<0,001$

При анализе результатов исследования при допустимом уровне значимости ($p<0,05$) у всех обследованных больных с абдоминальным ожирением были выявлены: отрицательная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина и ИМТ ($r = -0,29$ при $p=0,001$), ОТ ($r = -0,39$ при $p=0,001$), ОТ/ОБ ($r = -0,33$ при $p=0,01$), площадью ВЖТ ($r = -0,38$ при $p=0,004$), ИРИ ($r = -0,26$ при $p=0,04$), индексом НОМА ($r = -0,27$ при $p=0,04$); положительная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина и уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,40$ при $p<0,01$).

Обсуждение

Адипонектин – важный представитель семейства адипоцитокинов, коллагеноподобный протеин, синтезирующийся исключительно адипоцитами белой жировой ткани, с предполагаемыми антиатерогенными и противовоспалительными свойствами.

В отличие от других адипоцитокинов, таких как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), резистин, уровни которых повышаются пропорционально массе жировой ткани, адипонектин при ожирении определяется в более низких концентрациях, чем у лиц с нормальным ИМТ. Предполагается, что факторами, влияющими на синтез адипонектина, являются гиперинсулинемия, гиперкортизолемиа, а также повышение уровня ФНО-α [4,14,16].

Результаты нашего исследования показали, что у мужчин с абдоминальным ожирением имеется более низкий уровень адипонектина ($1,0$ (0,7;1,2) нг/мл) по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела ($1,6 \pm 0,7$ нг/мл).

Согласно литературным данным, существует взаимосвязь уровня адипонектина с антропомет-

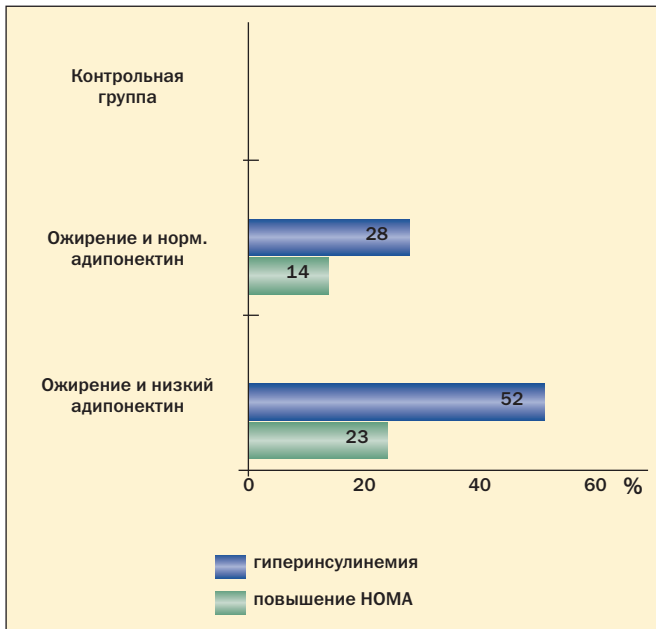


Рис. 1. Распространенность (%) инсулинорезистентности в основной и контрольной группах.

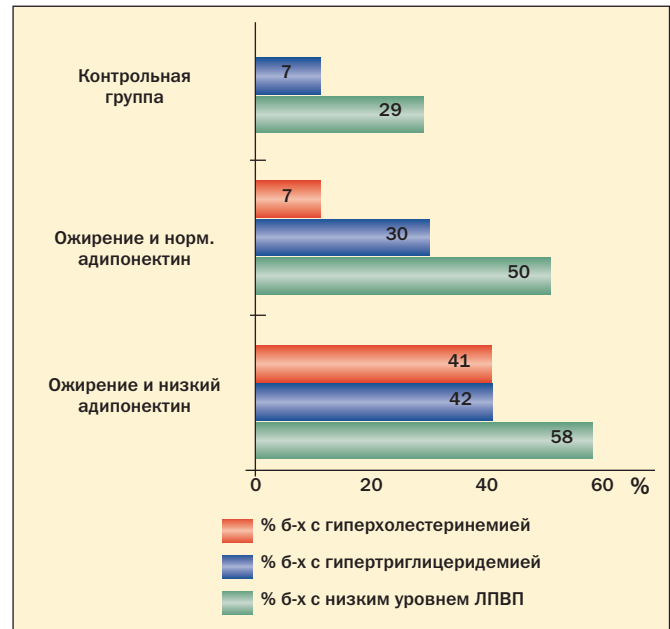


Рис. 2. Распространенность (%) дислипидемии в основной и контрольной группах.

рическими параметрами. Показано, что уровень адипонектина снижается по мере увеличения степени ожирения и, особенно, накопления массы висцерального жира [3,4,6–8,10,13,18,19].

Это было продемонстрировано в нашем исследовании. При увеличении степени ожирения соответственно усугублялась гипoadипонектинемия. Полученная нами отрицательная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина и ОТ, ОТ/ОБ и площадью ВЖТ свидетельствует об уменьшении его уровня при увеличении массы жировой ткани в абдоминальной области.

Известно, что биологическая активность адипонектина складывается из его положительного влияния на липидный и углеводный обмен. По данным зарубежных исследований, у пациентов с АГ, дислипидемией и СД-2 концентрация адипонектина ниже нормальных значений [4,7,8,13,14,17,20].

Выявленная нами положительная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина и ХС ЛПВП может свидетельствовать о его благоприятном влиянии на липидный метаболизм и протективном эффекте в отношении повреждений сосудистой стенки. В зарубежных исследованиях [3,16] также была продемонстрирована положительная взаимосвязь между высокой концентрацией адипонектина и уровнем ХС ЛПВП, не зависящая от ИМТ, ОТ и массы жировой ткани.

В литературе имеются сообщения о сочетании гипoadипонектинемии с гипертриглицеридемией. В нашем исследовании была выявлена более высокая распространенность гипертриглицеридемии среди больных с низким уровнем адипонектина. Данные о взаимосвязи уровня адипонектина с гиперхолестеринемией достаточно противоречивы [4,20]. Нами этой взаимосвязи получено не было.

По данным проведенного в США 6-летнего исследования среди 18225 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет, на момент включения не имевших в анамнезе ИБС, нормальные концентрации адипонектина ассоциированы с низким риском развития инфаркта миокарда [9], что позволяет предположить благоприятное влияние адипонектина на сердечно-сосудистый риск.

Адипонектин играет важную роль в регуляции углеводного и липидного обмена в инсулинчувствительных тканях, обладая, как предполагает большинство исследователей, функцией эндогенного инсулинорезистентизера [4,8,13]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что адипонектин может подавлять глюконеогенез, уменьшать ИР и уровень гликемии за счет повышения чувствительности к эндогенному инсулину. Введение адипонектина экспериментальным животным приводило к увеличению фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и повышению чувствительности к инсулину [15]. При состояниях, связанных с ИР (ожирение, СД-2), уровень адипонектина снижен [2,7,14,17].

Представляет интерес исследование [16] среди индейцев Пима, генетически предрасположенных к развитию СД-2. Показано, что в части популяции, имеющей высокие уровни адипонектина, риск развития СД-2 снижен. Эти данные подтверждают протективную роль адипонектина в отношении чувствительности к эндогенному инсулину.

В нашем исследовании у мужчин с абдоминальным ожирением получена обратная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина и гиперинсулинемией, индексом НОМА и площадью ВЖТ. Интересен тот факт, что пациенты с ожирением и нормальным уровнем адипонектина не имели достоверных отличий от группы контроля по уровню ИРИ и индекса НОМА.

Полученные результаты позволяют предположить, что гипoadипонектинемия может быть связующим звеном между ожирением, ИР и атерогенными сдвигами в сыроворотке крови и, возможно, биохимическим маркером клинического прогрессирования МС. Определение уровня адипонектина дает потенциальную возможность выделить группу больных с высоким риском манифестации и прогрессирования ССЗ.

Статистически значимой корреляционной зависимости уровня адипонектина с глюкозой натощак, о которой сообщается в литературе, нами получено не было. Возможно, это объясняется тем, что вошедшие в исследование пациенты в подавляющем большинстве случаев имели нормогликемию.

Выводы:

1. У мужчин с абдоминальным ожирением снижен уровень адипонектина и имеется отрицательная взаимосвязь с ОТ и ИМТ.
2. Гипoadипонектинемия у мужчин с абдоминальным ожирением ассоциируется с метаболическими нарушениями: у 42% больных выявлена гипертриглицеридемия, 58% — гиперхолестеринемия, 41% — низкий уровень ХС ЛПВП, 52% — инсулинорезистентность.
3. При низком уровне адипонектина у 52% мужчин с абдоминальным ожирением диагностирован метаболический синдром, что позволяет рассматривать гипoadипонектинемия как показатель высокого риска развития СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Л и т е р а т у р а

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 2(9):56-60.
2. Abbasi F, Chu J, Lamendola C et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. Diabetes. 2004; 53:585-590.
3. Baratta R, Amato S, Degano C et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. Journal of Internal Medicine. 2005; 257 (2):167-175.
4. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26:2442-2450.
5. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. AJP Endocrinology and Metabolism. 2001; 280:E827-E847.
6. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Clinical study: inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. European Journal of Endocrinology. 2002; 147:173-180.
7. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol & Metab. 2002; 87:2764-2769.
8. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S. Adiponectin and metabolic syndrome. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 2004; 24:29.
9. Pischon T, Girman C, Hotamisligil G et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004; 291:1730-1737.
10. Ryan A, Berman D, Nicklas B et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. Diabetes Care. 2003; 26(8): 2383-2388.
11. Saltiel A. You are what you secrete. Nat Med. 2001; 7(8):887-8.
12. Saltiel A, Kahn C. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature. 2001; 414:799-806.
13. Shand B, Scott R, Elder P et al. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2003; 5:349-53.
14. Shapiro L, Scherer P. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. Current Biology. 1998; 8(6):335-8.
15. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T et al. 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(6):1884-8.
16. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes. 2003; 52:239-243.
17. Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C et al. The genetics of adiponectin. Curr Diab Rep. 2003; 3:151-8.
18. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationship in obesity. Obes Res. 2004; 12:962-971.
19. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol & Metab. 2001; 85(5):1930-1935.
20. Yang W-S, Lee W-J, Funahashi T et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. Obes Res. 2002; 10:1104-1110.