

비만 아동의 혈청 Resistin, Adiponectin 및 Leptin 농도에 관한 연구

이현숙* · 최진선** · 김화영***§

서울스포츠대학원대학교 스포츠과학학과,* 이화여자대학교 식품영양학과**

The Study on the Serum Levels of Resistin, Adiponectin, and Leptin in Obese Children

Lee, Hyun Sook* · Choi, Jin Sun** · Kim, Wha Young***§

Department of Sports Science,* Seoul Sports Graduate University, Seoul 150-034, Korea

Department of Food and Nutrition,** Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

ABSTRACT

Resistin, adiponectin, and leptin are hormones secreted by adipose tissue and are known to play an important role in adipose tissue metabolism. The purpose of this study was to evaluate the levels of adipocyte-derived hormones (resistin, adiponectin, leptin) in obese children aged 10–12 years. The subjects were 102 obese children with obesity index (OI) over 120% and 51 control children with obesity index less than 120% were included for comparison. Anthropometric variables and serological parameters were assessed. Height, weight, OI, body mass index (BMI) were significantly higher in obese group than in control. Obese children showed significantly higher serum concentrations of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and LDL-cholesterol and significantly lower HDL-cholesterol compared with control children, even though the values were within normal ranges for both groups. Concentrations of resistin and leptin were significantly higher in obese group than in control. Adiponectin and insulin levels were tended to lower in obese group even though the differences were not statistically significant. Resistin had significant positive correlation with OI and TG, and leptin with weight, OI, BMI, TG and TC. On the other hand, adiponectin showed significant negative correlations with height, OI and BMI. These findings showed that obese children had higher serum levels of resistin and leptin and lower adiponectin, and also these hormones had correlations with related factors of obesity, suggesting adipocyte-derived hormones has a role in child obesity. (*Korean J Nutrition* 38(3): 197~202, 2005)

KEY WORDS : obesity, resistin, adiponectin, leptin, insulin.

서론

우리나라는 최근 영양과잉의 문제가 생기면서 어린이 비만과 과체중이 건강의 관심사로 대두되고 있다. 서울시 초, 중, 고 학생의 비만율을 살펴보면 초등학교 남자가 1996년 23%로 1979년 대비 6.4배, 여자가 15.5%로 4.7배, 중학교 남학생이 15.4%로 3.0배, 여학생이 15.0%로 2.4배 증가하여, 여학생보다 남학생의, 그리고 중학교 학생보다 초등학교 학생들의 비만증가 비율이 높은 것으로 나타났으며, 특히 초등학교에서 표준체중보다 50% 이상 체중이 더 나가는 고

도 비만이 증가추세인 것으로 밝혀졌다.¹⁾ 부산지역의 비만 학생 현황은 99년 7.1%, 2000년 8.4%, 2001년 9.7%로 매년 증가하였다.²⁾

비만은 인슐린 저항성을 야기할 수 있으며 제2형 당뇨, 지단백 대사이상, 고혈압, 심혈관 질환의 발병에 주요 원인이 되는 것으로 알려져 있다.³⁾ 특히 어린이 비만은 이런 질환들의 이환율을 더욱 증가시킨다.⁴⁾ 이전에는 지방조직이 지방의 저장고로만 생각되었으나⁴⁾ 최근 지방조직은 인슐린 저항성을 증가시키는 tumor necrosis factor (TNF)- α , leptin, 유리지방산, plasminogen-activator inhibitor-1, resistin과 같은 물질들을 분비시키는 내분비 기관으로 생각되고 있다.⁵⁾ Resistin은 유전적으로 비만하고 당뇨가 있는 쥐에서 혈중 수준이 증가하며 세포에서 인슐린과 길항작용을 하므로 resistin이라 명명되었다.²⁾ 그러나 비만과 resistin

접수일 : 2005년 1월 18일

채택일 : 2005년 4월 12일

§ To whom correspondence should be addressed.

분비량을 연구한 동물 실험들에서 보면 비만 시 resistin 농도가 증가⁶⁾ 또는 감소^{7,8)}한다는 상반된 결과가 보고되고 있고 또한 인슐린 저항성을 감소시키는 것으로 알려진 thiazolidinediones (TZDs)에 대한 반응에서도 역시 증가⁹⁾ 또는 감소^{10,11)}된다는 상반된 결과를 보여 아직 비만, 당뇨, resistin의 상관관계를 명확하게 설명할 수 없는 단계이다.

지방 조직에서 분비되는 또 다른 호르몬인 adiponectin은 인슐린 저항성이 있거나 비만한 사람 또는 영양류에서 혈중 농도가 감소한다.¹²⁻¹⁵⁾ Adiponectin은 인슐린에 대한 민감성을 증가시킴으로써¹⁶⁾ 간의 포도당 생성과 근육에서의 지질 산화를 억제하며 동맥경화를 방지하고 심혈관 질환을 방지하는 것으로 알려졌다. Adiponectin 수준이 낮으면 비만, 인슐린 저항성, 관상동맥질환, 고지혈증 발생이 증가하는 것으로 나타나 새로운 대사증후군의 지표로 여겨지고 있다.¹⁷⁾

Leptin은 식품섭취와 에너지 균형의 변화를 통하여 체지방을 조절하는 기능을 가지고 있다.^{18,19)} Kennedy²⁰⁾는 지방 조직의 크기가 증가하면 leptin을 분비하여 시상하부의 식욕중추에 지속적으로 신호를 보내고 이에 따라 에너지 섭취가 줄어든다고 보고하였다. 사람과 동물을 대상으로 한 연구들은 지방 조직의 크기, 혈청 leptin 수준, 그리고 지방조직에서의 leptin mRNA 사이에 양의 상관관계가 있다고 보고했다. 또한 leptin은 인슐린 민감성 및 대사 증후군의 요소인 BMI, 공복시 인슐린 수준, 평균혈압과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다.²¹⁾ 그러나 Ravussin 등²²⁾은 낮은 leptin 농도가 체지방을 증가시킨다고 보고한 반면, Chessler 등²³⁾은 leptin 농도가 증가하면 지방이 축적된다고 보고하여 leptin이 비만을 유도하는데 있어 어떠한 역할을 하는지 아직 확실하지 않은 상태이다.

이렇게 지방조직에서 분비되는 물질들과 비만 및 당뇨병 등 여러 질병과의 관련성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있지만 대부분이 성인 비만을 대상으로 하고 있고, 현재 우리나라에서 비만아동의 resistin과 adiponectin 함량을 조사한 연구는 전무하다. 따라서 본 연구에서는 비만아동과 정상아동에서 resistin, adiponectin, leptin 등 지방조직 분비 호르몬을 조사하고 이들과 혈청 지질 성분과의 관계를 분석하여 지방조직 분비 호르몬과 아동 비만과의 관계를 규명하고자 하였다.

연구내용 및 방법

1. 연구대상자

본 연구는 서울특별시 교육청이 주최하고 (사)대한영양사

회 서울지부 학교분과에서 주관한 '2003년 하계 튼튼이 캠프'에 참가한 비만도 (Obesity Index, OI) 120 이상의 4~6학년 비만아동 102명 (비만군)을 대상으로 하였다. 이들 비만아동과 비교하기 위하여 서울시 소재 초등학교 4~6학년의 정상체중아동 51명을 대조군으로 선정하였다.

2. 조사 내용 및 방법

모든 체위는 아침 공복 시, 얇은 겹옷만을 착용한 상태로 측정하였다. 한국 소아 및 청소년 신체 발육 표준치에서 소아의 신장별 체중 백분위의 50 percentile 값을 표준체중으로 하여 비만도 [(실체중/표준체중) × 100]를 구하였으며, 신장과 체중 값으로부터 체질량지수 (Body Mass Index, BMI, kg/m²)를 산출하였다.

혈액은 12시간 공복상태에서 조사 대상자의 상완정맥에서 채혈하여 혈청 또는 혈장을 분리하였고 분석 시 까지 -70°C에서 보관하였다. 공복 시 혈당, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤은 자동혈액분석기 (Ekachem DTSC module, Johnson & Johnson, U.S.A)를 이용하여 분석하였으며 LDL-콜레스테롤은 Friedwald 공식²⁴⁾을 이용하여 산출하였다.

Resistin과 leptin (BioVendor Laboratory Medicine, Inc, Brno, Czech Republic), adiponectin (R & D systems, USA), 그리고 insulin (DSL, Inc., USA)은 항체에 효소를 결합시켜 항원-항체 반응을 확인하는 ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) kit를 사용하여 측정하였다.

3. 자료의 처리 및 분석

본 연구의 모든 자료는 SPSS 통계 package (Ver 10.1)를 이용하여 분석하였다. 각 항목은 평균과 표준오차를 구하였고, 비만군과 대조군 간에 유의적인 나이 차이가 있었으므로 General Linear Model을 이용하여 연령의 차이에 의한 영향을 보정한 후 비만군과 대조군 사이의 차이를 Benferroni's t-test를 이용하여 비교하였다.

연구결과

1. 일반 사항

조사 대상자는 총 153명으로 이 중 비만아동 (비만군)은 102명이었고 정상체중 아동 (대조군)은 51명이었으며 나이는 10.7세와 11.2세로 대조군이 더 높아 유의적인 차이가 있었다. 조사대상자의 체위를 Table 1에 제시하였다. 비만군과 대조군의 신장은 각각 144.2 cm, 148.5 cm로 유의적인 차이를 보이지 않았으나 체중은 56.4 kg, 44.7 kg으로 비만군이 유의적으로 ($p < 0.001$) 높았으며 따라서 BMI

와 OI는 비만군이 대조군보다 유의적으로 높았다 ($p < 0.001$).

2. 혈중 Resistin, adiponectin, leptin 수준 및 이들 과 체위와의 상관관계

조사대상자의 혈중 호르몬 수준은 Table 2와 같다. Resistin은 비만군이 5.24 ng/mL로 대조군 3.90 ng/mL보다 유의적으로 높았으며 ($p < 0.05$) leptin도 비만군이 10.32 ng/mL, 대조군이 3.01 ng/mL로 비만군에서 유의적으로 높았다 ($p < 0.001$). Adiponectin은 비만군과 대조군이 각각 6.80과 8.43 $\mu\text{g/mL}$ 이었고, insulin은 각각 21.89와 27.72 $\mu\text{IU/mL}$ 로서 둘 다 비만군이 대조군에 비해 낮은 경향이었으나 통계적으로 유의적이지는 않았다.

혈중 resistin, leptin, adiponectin, insulin 농도 간의 상호관계를 살펴본 결과 이들 호르몬들 상호간에 유의적인 상관성이 나타나지 않았다 (Table 3). 체위와 이들 호르몬 사이의 상관관계를 분석한 결과를 Table 4에 나타내었다. Resistin은 비만도 ($r = 0.169$)와 유의적으로 양의 상관관

계를 보였으며 leptin은 체중 ($r = 0.466$), BMI ($r = 0.558$), 비만도 ($r = 0.530$)와 유의적인 양의 상관관계를 보였다. 반면 adiponectin은 키 ($r = -0.313$), 체중 ($r = -0.362$), BMI ($r = -0.282$)와 유의적인 음의 상관관계를 보였다. Insulin은 어느 체위 지표와도 유의적인 상관을 보이지 않았다.

3. 호르몬과 혈중 지질 및 당 농도와의 상관관계

조사 대상자의 혈중 지질 및 혈당 농도를 Table 5에 나타내었다. 혈청 중성지방은 비만군이 153.7 mg/dL로 대조군의 83.7 mg/dL에 비해 유의적으로 높았다 ($p < 0.001$). 총콜레스테롤은 비만군이 183.0 mg/dL로 대조군의 157.5 mg/dL보다 유의적으로 높았고 ($p < 0.001$), LDL-콜레스테롤도 비만군 (110.3 mg/dL)이 대조군 (95.7 mg/dL)보다 유의적으로 높았다 ($p < 0.001$). HDL-콜레스테롤은 비만군 (42.2 mg/dL)이 대조군 (46.6 mg/dL)보다 유의적으로 낮았으며 ($p < 0.01$) 혈당은 비만군에서 89.1 mg/dL, 대조군에서 90.2 mg/dL로 유의적인 차이가 없었다.

혈중 resistin, leptin, adiponectin, insulin 수준과 혈중 지질 및 혈당 수준 간의 상관관계를 살펴보았다 (Table 5). Resistin은 중성지방 ($r = 0.166$)과 유의적인 양의 상관관계를 보였으며 leptin은 중성지방 ($r = 0.174$), 총콜레스테롤 ($r = 0.179$)과 유의적인 양의 상관관계를 보였다. 반면 adiponectin은 중성지방 ($r = -0.255$), 혈당 ($r = -0.205$)과는 유의적인 음의 상관관계를, HDL-콜레스테롤 ($r =$

Table 1. Anthropometric characteristics of the subjects

	Obese (n = 102)	Control (n = 51)
Age (yr)	10.7 \pm 0.1 ¹⁾	11.2 \pm 0.1 ^{***2)}
Height (cm)	144.2 \pm 0.7	148.5 \pm 1.2
Weight (kg)	56.4 \pm 1.1	44.7 \pm 1.2 ^{***}
BMI ³⁾ (kg/m ²)	26.9 \pm 0.3	20.1 \pm 0.3 ^{***}
OI ⁴⁾ (%)	141.8 \pm 1.2	102.3 \pm 1.8 ^{***}

1) Mean \pm S.E.

2) After adjusting age by General Linear Model, significantly different between obese and control by Benferroni's t-test (***) $p < 0.001$.

3) Body Mass Index = Weight (kg) / Height (m)²

4) Obesity Index = ((Current body weight / Ideal body weight) \times 100)

Table 2. Serum resistin, leptin, adiponectin, and insulin levels of the subjects

	Obese (n = 102)	Control (n = 51)
Resistin (ng/mL)	5.24 \pm 0.34 ¹⁾	3.90 \pm 0.09 ^{*2)}
Leptin (ng/mL)	10.32 \pm 0.98	3.01 \pm 0.27 ^{***}
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	6.80 \pm 0.46	8.43 \pm 0.72
Insulin ($\mu\text{IU/mL}$)	21.89 \pm 1.35	27.72 \pm 3.68

1) Mean \pm S.E.

2) After adjusting age by General Linear Model, significantly different between obese and control by Benferroni's t-test (*: $p < 0.05$, ***) $p < 0.001$)

Table 3. Pearson's correlation matrix of hormonal substances

	Resistin	Leptin	Adiponectin	Insulin
Resistin	1.000			
Leptin	0.095	1.000		
Adiponectin	-0.007	-0.049	1.000	
Insulin	0.088	0.000	-0.049	1.000

Table 4. Pearson's correlation between anthropometric and hormonal substances

	Resistin	Leptin	Adiponectin	Insulin
Age	-0.073	-0.041	-0.023	0.081
Height	-0.066	0.025	-0.313 ^{***1)}	0.057
Weight	0.091	0.459 ^{***}	-0.362 ^{***}	-0.003
BMI	0.150	0.558 ^{***}	-0.282 ^{**}	-0.053
OI	0.169 [*]	0.530 ^{***}	-0.146	-0.091

1) Significantly correlation between anthropometric and hormonal substances (**: $p < 0.01$, ***) $p < 0.001$)

Table 5. Serum lipids and glucose of the subjects

	Obese (n = 102)	Control (n = 51)
Triglyceride (mg/dL)	153.7 \pm 6.5 ¹⁾	83.7 \pm 7.2 ^{***2)}
Total cholesterol (mg/dL)	183.0 \pm 2.3	157.5 \pm 2.9 ^{***}
LDL-cholesterol (mg/dL)	110.3 \pm 2.2	95.7 \pm 2.9 ^{***}
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.2 \pm 1.0	46.6 \pm 1.6 [*]
Glucose (mg/dL)	89.1 \pm 0.5	90.2 \pm 0.8

1) Mean \pm S.E.

2) After adjusting age by General Linear Model, significantly different between obese and control by Benferroni's t-test (*: $p < 0.05$, ***) $p < 0.001$)

Table 6. Pearson's correlation between blood substances and hormonal substances

	Resistin	Leptin	Adiponectin
Triglyceride	0.166* ¹⁾	0.174*	-0.255**
Glucose	-0.038	-0.020	-0.205*
Total cholesterol	0.126	0.179*	-0.159
LDL-cholesterol	0.063	0.130	-0.132
HDL-cholesterol	-0.143	-0.069	0.373***

1) Significantly correlation between blood substances and hormonal substances (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$)

0.373)과는 유의적인 양의 상관관계를 보여주었다.

고찰 및 결론

지방 조직 분비 호르몬과 인슐린 수준이 비만과 관련 있음이 성인에서 보고 되고 있으나 아동을 대상으로 한 연구는 없어, 본 연구에서는 아동에서도 비만도에 따라 지방조직 분비 호르몬 농도에 차이가 있는가를 알아보기 위해 수행되었다. 이를 위해 비만도가 120 이상인 비만아동 102명과 정상체중 아동 51명을 대상으로 resistin, leptin, adiponectin, insulin과 체위 및 혈액 성분을 측정하였다.

본 연구대상자 중 비만아동의 평균 비만도와 BMI는 각각 141.8%와 26.9kg/m²으로 대조군 보다 높았으며 두 지표 모두 비만에 속하였다. 비만아동의 평균 중성지방이 정상범위 36~138 mg/dL²⁵⁾ 보다 높은 것을 제외하고는 혈청 지질과 혈당 수준이 두 군 모두 정상범위에 속하였다. 정상 범위 내에서도 비만아동은 중성지방, 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 혈당이 정상체중아동보다 높았으며, HDL-콜레스테롤은 정상체중아동보다 낮았다. 그러므로 아동에서도 혈청 지질수준은 비만도와 관련 있음을 알 수 있었다.

비만아동과 정상체중아동의 혈청 resistin, leptin, adiponectin, insulin 농도를 비교한 결과 resistin과 leptin은 비만아동에서 유의적으로 높았으며, adiponectin과 insulin은 비만아동에서 낮았다. 이는 성인을 대상으로 비만인이 정상체중인 보다 혈청 resistin 수준이 유의적으로 높다고 보고한 Azuma 등²⁶⁾과 Degawa-Yamauchi 등²⁷⁾의 연구결과와 일치하는 것이다. 또한 본 연구에서 resistin은 비만도, 혈청 중성지방과 양의 상관관계를 가지고 있었으며 이는 resistin이 BMI와 관련성이 있다고 보고한 Azuma 등²⁶⁾과 Degawa-Yamauchi 등²⁷⁾의 결과와 일치하였다. 이러한 결과들은 resistin과 비만도와의 관계가 아동에서도 성인과 같은 경향임을 말해 주는것이라고 볼 수 있으나, resistin과 비만도와의 상관을 발견하지 못한 연구들도²⁸⁻³⁰⁾ 있으므로 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

Leptin은 비만아동이 10.32 ng/mL, 정상체중 아동이 3.01 ng/mL로 비만아동에서 유의적으로 높게 나타나 Chu 등³¹⁾의 비만한 남자 아동의 9.8 ng/mL, 정상 체중 남자 아동의 2.9 ng/mL과 비슷한 수준이었으며 6~9세의 비만아동을 연구한 Valle 등³²⁾의 연구와도 같은 수준이었다. Leptin은 체중, 비만도, 중성지방, 총콜레스테롤과 유의적인 양의 상관관계를 보여, Valle 등³²⁾과 Steinberger 등³³⁾의 leptin과 BMI, 중성지방이 유의적인 상관성이 있다는 보고와 일치하는 결과를 보였다. 따라서 아동의 비만도가 증가할수록 leptin 수준이 증가하며 또한 혈중 지질 농도도 증가하는 것으로 보인다.

Adiponectin은 인슐린 저항성을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며²⁾ 혈중 adiponectin 수준이 낮을수록 제 2형 당뇨병, 동맥경화, 비만과 연계되기 쉽다고 하였다.^{34,35)} Asayama 등³⁶⁾은 6~14세의 아동을 대상으로 조사한 결과 비만 아동에서 adiponectin의 수준이 낮다고 보고하여 비만아동이 정상체중아동 보다 adiponectin 수준이 낮다는 본 연구와 일치하였으며 이러한 결과로 보아 비만아동이 이후 제 2형 당뇨병으로의 발현이 증가될 수 있을 것이라 생각된다. 또한 본 연구에서 adiponectin은 신장, 체중, BMI, 중성지방과 유의적인 음의 상관관계를 나타냈으며 이는 혈중 adiponectin과 BMI 사이에 음의 상관관계가 있다고 한 Ouchi 등³⁷⁾과 Stefan 등³⁸⁾의 연구와 유사한 결과였다. 따라서 adiponectin은 resistin 또는 leptin과는 반대로 아동의 비만도가 증가할수록 감소하는 것으로 보여 앞으로 비만도 뿐만 아니라 혈중 지질 성분과의 상관성에 대해서도 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 연구 결과들을 종합해 보면 비만아동이 정상체중 아동에 비해 resistin과 leptin의 수준이 높고 adiponectin 수준이 낮았다. 또한 이들 호르몬들과 체위, 혈액 성분 사이에는 유의적인 상관성을 가지고 있었으므로 비만아동의 지방조직 분비 호르몬의 농도는 성인 비만인과 같은 양상을 보이고 있음을 알 수 있었다. 따라서 이러한 성향을 가진 아동들이 성장할 때 만성질환 발현의 위험도가 커질 것으로 사료된다. 그러므로 앞으로 아동 비만과 호르몬, 혈액 성분 사이의 인과관계를 규명하고 이것이 성인기의 건강상태에 미치는 영향에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Kang YJ, Hong CH, Hong YJ. The prevalence of Childhood and

- Adolescent Obesity Over the Last 18 Years in Seoul Area. *Kor J Nutr* 30(7): 832-839, 1997
- 2) Busanmetropolitan City Office Education. Research on obese children, 2001
 - 3) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409(6818): 307-312, 2001
 - 4) Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 119(2): 655-660, 1993
 - 5) Must A, Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(Suppl 2): S2-11, 1999
 - 6) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259(5091): 87-91, 1993
 - 7) Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 13(1): 18-23, 2002
 - 8) Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR Jr, Willson TM, Kliewer SA, Hotamisligil GS. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 276(28): 25651-25653, 2001
 - 9) Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 10(11): 1095-1103, 2002
 - 10) Fukui Y, Motojima K. Expression of resistin in the adipose tissue is modulated by various factors including peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes Obes Metab* 4(5): 342-345, 2002
 - 11) Moore GB, Chapman H, Holder JC, Lister CA, Piercy V, Smith SA, Clapham JC. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 286(4): 735-741, 2001
 - 12) Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 51(6): 1737-1744, 2002
 - 13) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270(45): 26746-26749, 1995
 - 14) 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(5): 1930-1935, 2001
 - 15) 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(5): 1126-1133, 2001
 - 16) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26(8): 2442-2450, 2003
 - 17) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7(8): 947-953, 2001
 - 18) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269(5223): 543-546, 1995
 - 19) Pellemounter MA, Culler MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effect of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540-543, 1995
 - 20) Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 140(901): 578-596, 1953
 - 21) Ahren B, Larsson H, Whihelmsson C. Regulation of circulating leptin levels in humans, *Endocrinology* 7: 1-7, 1997
 - 22) Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman JM, Bennett PH, Bogardus C. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 3(2): 238-240, 1997
 - 23) Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes* 47(2): 239-243, 1998
 - 24) Friedwald WT, Levy RI, Fredireck DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, 1972
 - 25) National cholesterol Education Program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 89(Suppl.): 523-576, 1992
 - 26) Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 11(8): 997-1001, 2003
 - 27) Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5452-5455, 2003
 - 28) Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10): 4848-4856, 2003
 - 29) Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1844-1848, 2004
 - 30) Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, Cho YM, Park YJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1): 150-156, 2004
 - 31) Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res* 11(4): 532-540, 2003

- 32) Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (1): 13-18, 2003
- 33) Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, Hong CP, Si-naiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res* 11 (9): 1124-1130, 2003
- 34) 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 (1): 79-83, 1999
- 35) Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106 (22): 2767-2770, 2002
- 36) Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Shirahata A, Taniyama M. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 11 (9): 1072-1079, 2003
- 37) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama 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* 100 (25): 2473-2476, 1999
- 38) Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (10): 4652-4656, 2002