

O Papel da Adiponectina no Perfil Glicolipídico: Sua Relação com a Obesidade e a Diabetes Tipo 2

B. Almeida¹, A. Coelho¹, H. Pereira², R. Seica³

1- Hospital de Dia de Diabetes e Doenças Metabólicas. Hospital Geral. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra E.P.E., Coimbra, Portugal

2- Departamento de Medicina Laboratorial. Hospital Geral. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra E.P.E., Coimbra, Portugal

3- Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

Introdução: O tecido adiposo como órgão endócrino activo, segrega várias adipocitocinas.

Objectivos: Avaliação da relação entre a adiponectina e o perfil glicolipídico em diabéticos tipo 2 e em obesos não diabéticos.

Materiais e Métodos: Estudo prospectivo de 309 doentes divididos em dois grupos: obesos não diabéticos (n=133) e diabéticos (n=177). Determinação, por técnica de ELISA, e correlação das concentrações séricas de adiponectina.

Resultados: Os diabéticos apresentam valores superiores de ureia, creatinina, TG, ALT e GGT (7,2±4,7 vs 5,6±1,6 mmol/L; 77,2±30 vs 69,6±18,6 mmol/L; 1,8±1,1 vs 1,5±0,7 mmol/L; 44,6±24,7 vs 32,3±27,8 U/L; 51,9±57,7 vs 33,9±45,6 U/L, p < 0,05) e inferiores de C-HDL (1,2±0,4 vs 1,6±0,4 mmol/L, p < 0,05). Nos obesos não diabéticos a adiponectina correlaciona-se, de forma negativa, com o perímetro abdominal, a PCR e o índice HOMA (r=-0,348; r=-0,243; r=-0,309, p<0,05) e, positivamente, com o índice QUICKI (r=0,228, p<0,05). Em relação ao C-LDL encontrou-se uma correlação negativa (r=-0,23, p<0,05). Em ambos os grupos, encontrou-se uma correlação positiva entre os níveis de adiponectina e o C-HDL (r=0,397 vs r=0,50, p<0,05).

Conclusões: Este estudo vem evidenciar o papel relevante que a adiponectina desempenha no perfil metabólico, constituindo-se como protectora cardiovascular e indutora de insulino-sensibilidade.

Abstract

Introduction: Fat tissue is viewed as an active endocrine organ that secretes several adipocytokines.

Objectives: Evaluation of the relationship between adiponectin and the glycolipid profile in type 2 diabetics and obese patients without diabetes.

Material and Methods: 309 patients were recruited and were divided in two groups: obese nondiabetic (n=133) and diabetics (n=177). The serum concentration of adiponectin was measured by ELISA method.

Results: Diabetics had higher urea, creatinine, triglycerides, alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase values (7.2± 4.7 vs 5.6±1.6 mmol/L; 77.2±30 vs 69.6±18.6 mmol/L; 1.8±1.1 vs 1.5±0.7 mmol/L; 44.6±24.7 vs 32.3±27.8 U/L; 51.9±57.7 vs 33.9±45.6 U/L, p < 0.05) and lower HDL-C (1.2±0.4 vs 1.6±0.4 mmol/L, p < 0.05). In the obese non diabetic adiponectin was negatively correlated with waist circumference, CRP and the HOMA index (r=-0.348, r=-0.243, r=-0.309, p<0.05), and positively correlated with the QUICKI index (r=0.228, p<0.05); a negative correlation was found with LDL-C (r=-0.23, p < 0.05). In both groups, we found a positive correlation between adiponectin levels and HDL-C (r=0.397 vs r=0.50, p < 0.05).

Conclusion: This study highlights the role of adiponectin in the metabolic profile: induces insulin sensitivity and has protective cardiovascular effects.

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo branco é o principal local de armazenamento de energia nos mamíferos, sob a forma de triacilgliceróis. Actualmente é considerado um órgão endócrino muito activo que segrega diferentes hormonas, citocinas e quimiocinas ⁽¹⁾. A adiponectina é a adipocitocina mais abundante, circulando em altas concentrações, tipicamente 2 a 30 µg/ml nos humanos ⁽²⁾. É produzida exclusivamente pelo adipócito. A sua expressão é menor na obesidade e Diabetes mellitus tipo 2 (DM T2) e é inversamente proporcional ao Índice de massa corporal (IMC) ⁽³⁾. Sugere-se que o tecido adiposo visceral segrega factores inibitórios da síntese ou da secreção da adiponectina ⁽⁴⁾. O TNF-α é um forte inibidor da adiponectina ⁽⁵⁾. A administração de adiponectina reverte alguns estados de

insulino-resistência e inflamação, sendo observável um aumento da sensibilidade à insulina e uma inibição da neoglicogénese, permitindo uma diminuição da glicémia ⁽⁶⁾. Foi demonstrada a acção benéfica da adiponectina em estados de aterosclerose, dislipidémia, hiperglicémia e hiperinsulinemia ⁽³⁾. Apresenta também um efeito anti-inflamatório, inibindo a fagocitose e a produção de TNF-α ao nível dos macrófagos ⁽⁷⁾. Foi recentemente demonstrado que a adiponectina poderá proteger as células β pancreáticas da apoptose e estimula a expressão dos genes da insulina e a sua secreção ⁽⁸⁾. Os efeitos metabólicos benéficos da adiponectina incluem a regulação do metabolismo glicolipídico através da estimulação da oxidação dos ácidos gordos livres, supressão da produção hepática de glicose e aumento da insulino-sensibilidade ao nível do músculo esquelético e fígado ⁽⁹⁾. Níveis elevados de adiponectina têm apresentado correlação negativa com os factores de risco cardiovasculares para doença cardíaca isquémica, incluindo hiperlipidémia e hipertensão ^(10,11). Pacientes com doença coronária demonstraram apresentar níveis de adiponectina baixos, tendo-se verificado uma associação entre o nível de adiponectina e a complexidade das lesões coronárias, sugerindo que a hipoadiponectinémia poderá estar associada à vulnerabilidade das placas ateroscleróticas ^(12,13).

Correspondência:

Bruno Almeida
Serviço de Medicina Interna. Hospital Geral. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra E.P.E.
Quinta dos Vales
3041-801 São Martinho do Bispo
Telefone: 966328525
E-mail: mbrunoalmeida@gmail.com

Foi evidenciado que níveis baixos de adiponectina se relacionam com os critérios de síndrome metabólica, incluindo obesidade abdominal, hipertensão, insulino-resistência, níveis elevados de triglicéridos (TG) e níveis baixos de colesterol HDL (C-HDL) em doentes com e sem doença coronária ^(14,15). O aumento dos valores de adiponectina associa-se a diminuição do risco de enfarte agudo do miocárdio em homens saudáveis e diminuição do número de eventos coronários em DM T2, parecendo que níveis elevados de adiponectina exercem um efeito protector ao nível dos miócitos ^(16,17).

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo onde foram seleccionados 309 doentes voluntários, no período compreendido entre Dezembro de 2008 e Outubro de 2010. Procedeu-se à divisão em dois grupos, os *Obesos não diabéticos* (n=133) e os *Diabéticos* (n=177). De todos os participantes em causa foi obtido o consentimento informado (após o protocolo ter sido aprovado pelo Conselho de Administração e Comissão de Ética do CHC EPE).

No grupo dos diabéticos, foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico de Diabetes tipo 2 e excluídos os com diabetes tipo 1, a realizar corticoterapia, com patologia neoplásica ou infecciosa activa. No grupo dos obesos não diabéticos foram incluídos os doentes com excesso de peso e obesidade (classe I, II e III – de acordo com o IMC) e excluídos os doentes a realizar corticoterapia, com patologia neoplásica ou infecciosa activa.

Realizou-se uma avaliação dos parâmetros antropométricos e da percentagem da gordura corporal total por bioimpedância eléctrica (Tanita, modelo TBF-310GS). Para avaliação

dos parâmetros laboratoriais as amostras sanguíneas foram retiradas em jejum. A técnica utilizada para o doseamento da adiponectina foi a ELISA e para a insulina o radioimunoensaio. Foram calculados os índices de insulino-resistência HOMA [obtido pela relação: (glicose x insulina) / 22,5] e o de insulino-sensibilidade QUICKI [obtido pela relação: $1 / (\log \text{glicose mg/dl} + \log \text{glicose mg/dl})$].

Após a criação da tabela de recolha de dados (garantindo o anonimato dos examinados), através do programa *Microsoft Office Excel 2007*, foi efectuado a análise estatística com recurso ao *software* de análise estatística SPSS (v. 18.0; *Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL*) e envolvendo a utilização de estatísticas descritivas (médias, desvio-padrão, frequências absolutas e relativas).

Em todos os testes de hipóteses o nível de significância que se utilizou como referência para aceitar ou rejeitar a hipótese nula foi $(\alpha) \leq 0,05$. Como as variáveis dependentes são do tipo quantitativo, nos casos em que se comparou dois grupos utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. Dado que em todas as comparações as amostras tinham dimensão superior a 30, aceitou-se, de acordo com o teorema do limite central, a normalidade das variáveis. O pressuposto de homogeneidade de variâncias foi avaliado com o teste de Levene. Ainda foi utilizado os coeficientes de correlação de Pearson.

RESULTADOS

Em ambos os grupos (diabéticos e obesos não diabéticos) foram analisados os diferentes parâmetros que apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Quadro I): os diabéticos têm uma média de idade mais elevada do que os obesos não diabéticos ($55,6 \pm 11,2$ vs $43,3 \pm 12,5$ anos) e em

Quadro I - Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos.

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Dp	Média	Dp	
Idade (anos)	43,26	12,54	56,63	11,15	0,000 ***
IMC (Kg/m ²)	39,37	7,07	34,49	6,74	0,000 ***
Perímetro Abdominal (cm)	113,87	18,66	109,31	11,68	0,054
Gordura corporal (%)	45,86	11,05	38,25	9,87	0,000 ***
Glicose (mmol/L)	5,09	0,58	8,77	3,14	0,000 ***
Ureia (mmol/L)	5,64	1,55	7,18	4,72	0,000 ***
Creatinina (µmol/L)	69,58	18,63	77,17	30,01	0,007 **
Colesterol total (mmol/L)	5,02	0,88	4,90	1,08	0,252
C-HDL (mmol/L)	1,35	0,37	1,21	0,36	0,001 **
C-LDL (mmol/L)	3,04	0,85	2,95	0,94	0,401
Triglicéridos (mmol/L)	1,50	0,72	1,76	1,12	0,013 *
Fosfatase Alcalina (U/L)	83,10	26,58	80,25	27,58	0,664
Gama-GT (U/L)	33,86	45,56	51,94	57,71	0,034 *
AST (U/L)	27,66	13,44	26,13	14,01	0,469
ALT (U/L)	32,33	27,78	44,56	24,71	0,002 **
PCRs (mg/dL)	1,09	0,61	0,67	0,51	0,000 ***
Adiponectina (µm/mL)	7,20	4,57	7,06	6,29	0,853
HOMA	2,86	2,26	7,82	10,57	0,000 ***
QUICKI	0,34	0,046	0,31	0,047	0,000 ***

* p-valor < 0,05; ** p-valor < 0,01; *** p-valor < 0,001

Quadro II - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCR's no grupo dos Obesos não diabéticos.

	Gordura Corporal	PCR's
IMC	0,648*	0,381*
Gordura corporal	-	0,398*

* Correlação significativa para um nível $\leq 0,01$.

Quadro III - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCR's no grupo dos Diabéticos.

	Gordura Corporal	PCR's
IMC	0,728*	0,294*
Gordura corporal	-	0,384*

* Correlação significativa para um nível $\leq 0,01$.

relação aos parâmetros antropométricos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos no que se refere ao IMC e gordura corporal total ($34,5 \pm 6,74$ vs $39,4 \pm 7,1$ Kg/m²; $38,3 \pm 9,3$ vs $45,9 \pm 11,1$ %). Nos parâmetros analíticos os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de: glicose, ureia, creatinina, alanina transaminase (ALT) e gama glutamil transpeptidase (GGT) ($8,8 \pm 3,1$ vs $5,1 \pm 0,6$ mmol/L; $7,2 \pm 4,7$ vs $5,6 \pm 1,6$ mmol/L; $77,2 \pm 30$ vs $69,6 \pm 18,6$ mmol/L; $44,6 \pm 24,7$ vs $32,3 \pm 27,8$ U/L; $51,9 \pm 57,7$ vs $33,9 \pm 45,6$ U/L). Ao nível do perfil lipídico os diabéticos apresentam um valor médio de HDL inferior ao dos obesos não diabéticos ($1,2 \pm 0,4$ vs $1,6 \pm 0,4$ mmol/L), mas um valor de TG superior ($1,8 \pm 1,1$ vs $1,5 \pm 0,7$ mmol/L). Em relação à proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCR's), os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos ($0,7 \pm 0,5$ vs $1,1 \pm 0,6$ mg/dl). Os diabéticos apresentam um valor médio inferior do índice QUICKI relativamente aos obesos não diabéticos ($0,3 \pm 0,04$ vs $0,3 \pm 0,05$), mas um valor superior do índice HOMA ($7,8 \pm 10,6$ vs $2,9 \pm 2,3$). Não se verificou diferenças estatisticamente significativas no que se refere ao valor da adiponectina.

Para uma melhor caracterização da amostra foram ainda realizadas correlações entre o IMC e a gordura corporal com a PCR's. No grupo dos obesos não diabéticos encontram-se correlações significativas, positivas e moderadas entre o IMC e a gordura corporal ($r=0,648$), entre a PCR's e a gordura corporal ($r=0,398$) e entre a PCR's e o IMC ($r=0,381$) (Quadro II). No grupo dos diabéticos encontram-se correlações significativas, positivas e forte entre o IMC e a gordura corporal ($r=0,728$), significativa, positiva e moderada entre a PCR e a gordura corporal ($r=0,384$), e significativa, positiva e fraca entre o PCR e o IMC ($r=0,294$) (Quadro III).

Foram realizadas correlações (utilizando o coeficiente de correlação de Pearson) entre a adiponectina e os diferentes parâmetros clínicos e analíticos estudados (Quadro IV). No grupo dos diabéticos encontraram-se correlações significativas positivas e moderadas entre a Adiponectina e C-HDL ($r=0,397$). No obesos não diabéticos encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Adiponectina (Quadro IV): negativas e moderadas, com Perímetro abdominal ($r=-0,348$), o índice HOMA ($r=-0,309$) e com os Triglicéridos ($r=-0,358$); negativas e fracas, com o Peso ($r=-0,192$), a

Quadro IV - Correlações da Adiponectina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Adiponectina ($\mu\text{m/mL}$)	
	Obesos não diabéticos	Diabéticos
IMC (Kg/m ²)	-0,060	-0,029
Peso (Kg)	-0,192*	-0,047
Perímetro Abdominal (cm)	-0,348**	0,071
Gordura corporal (%)	0,017	0,026
Ureia (mmol/L)	0,038	0,064
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	-0,173	-0,017
Gama-GT (U/L)	-0,046	-0,141
AST (U/L)	0,043	-0,043
ALT (U/L)	-0,011	-0,153
PCR's (mg/dL)	-0,243*	-0,026
HOMA	-0,309**	-0,201
QUICKI	0,228*	0,224
C-Total (mmol/L)	-0,126	0,182
C-LDL (mmol/L)	-0,231*	0,080
C-HDL (mmol/L)	0,501**	0,397**
Triglicéridos (mmol/L)	-0,358**	-0,057

* Correlação significativa para um nível $\leq 0,05$.

** Correlação significativa para um nível $\leq 0,01$.

PCR's ($r=-0,243$) e com o C-LDL ($r=-0,231$); positivas e moderadas, com o C-HDL ($r=0,501$); positivas e fracas, com o índice QUICKI ($r=0,228$).

DISCUSSÃO

Neste estudo desenvolvido verificou-se que os dois grupos estudados (diabéticos e obesos não diabéticos) não eram homogêneos, havendo diferenças ao nível da idade, IMC, gordura corporal total e distribuição por género.

No que concerne aos parâmetros analíticos avaliados verificou-se que os diabéticos apresentam valores superiores de ureia, creatinina, ALT e GGT relativamente ao grupo dos obesos não diabéticos. A elevação destas enzimas hepáticas está de acordo com estudos anteriores, verificando-se que uma função hepática normal está associada com menor propensão para desenvolvimento de diabetes tipo 2^(18,19). Sendo assim, os marcadores de função hepática deverão ser monitorizados de forma regular também na população obesa, pois a actividade sérica destas enzimas está associada à obesidade⁽²⁰⁾.

Em relação ao perfil lipídico constatou-se que os doentes diabéticos apresentam valores de colesterol HDL significativamente inferiores aos obesos não diabéticos, mas todavia apresentam valores de TG superiores.

Os obesos não diabéticos apresentaram valores de proteína C reactiva de alta sensibilidade significativamente superiores aos diabéticos, existindo um correlação positiva, nos dois grupos, com a PCR's entre o IMC e a gordura corporal total. Estes resultados vêm ao encontro do estudo de Bulló,⁽²¹⁾ que demonstrou que o excesso de gordura está associado a um estado inflamatório crónico que se reflecte na elevação da

PCR e predisposição para o desenvolvimento de aterogénese.

A adiponectina, que por sua vez, apresenta efeitos anti-inflamatórios, induzindo melhoria do perfil lipídico, estimulando a oxidação de ácidos gordos livres, suprimindo a produção hepática de glicose e aumentando a insulino-sensibilidade está diminuída na obesidade e na diabetes tipo 2⁽³⁾. A correlação negativa da adiponectina com o perímetro abdominal, no grupo dos obesos não diabéticos, está em consonância com o facto de a sua produção ser feita essencialmente pelo tecido adiposo visceral, sendo a sua secreção provavelmente inibida pela produção local aumentada de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente de TNF- α e IL-6, pelo tecido adiposo em expansão^(4,5). Neste mesmo grupo verificou-se uma correlação negativa fraca com a PCR, concordante com os seus efeitos anti-inflamatório e anti-aterogénico, já demonstrado em estudos anteriores^(3,22), também se verificou uma correlação negativa com o HOMA e positiva com o QUICKI, conferindo-se assim que os níveis elevados de adiponectina se relacionam com uma melhoria da sensibilidade à insulina, sustentando o estudo de Bugianesi⁽⁶⁾. Igualmente de acordo com várias investigações^(23,24), há uma relação positiva com os níveis de C-HDL em ambos os grupos e negativa com o C-LDL e os TG somente nos obesos diabéticos. No grupo dos diabéticos não foram evidenciadas outras correlações para além do C-HDL, facto que se poderá justificar pela influência sobre os parâmetros metabólicos da terapêutica múltipla efectuada por estes doentes.

Reafirmando-se neste estudo os efeitos benéficos da adiponectina tanto no perfil metabólico, como na inflamação ou na aterogénese, intensifica a necessidade de aprofundar os conhecimentos sobre esta adipocitocina, na sua mais valia como fármaco⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α - direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87-91.
- Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55: 1537-45.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004; 50(9): 1511-25.
- Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 288: 1102-1107.
- Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094-2099.
- Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6): 3498-504.
- Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages source. *Blood*. 2000; 96(5): 1723-32.
- Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, et al. Adiponectin induced ERK and AKT phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *J Biol Chem*. 2010; 285(44): 33623-31.
- Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, Hara K, Yago H, et al. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 356: 487-93.
- Efstathiou SP, Skeva II, Dimas C, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis*. 2009; 205(2): 632-6.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004; 43: 1318-132.
- Broedl UC, Leberer C, Lehrke M, et al. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. *PLoS One*. 2009; 4(3): 4733.
- Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1155-1162.
- Wang JH, Lee CJ, Lee CC, Chen YC, Lee RP, Hsu BG. Fasting adiponectin is inversely correlated with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Intern Med*. 2010; 49(8): 739-47.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68: 975-981.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68: 975-981.
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 534-539.
- Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2004; 53: 2623-2632.
- Lee DH, Silventoinen K, Jacobs Jr DR, Jousilahti P, Tuomileto J. Glutaryltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5410-5414.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 960-967.
- Bulló M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res*. 2003; 11: 525-531.
- Hung WC, Wang CP, Lu LF, et al. Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocr J*. 2010; 57(9): 793-802.
- Weiss R, Otvos JD, Flyvbjerg A, et al. Adiponectin and lipoprotein particle size. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1317-9.
- Schneider JG, Von Eynatten M, Schiekofer S, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2181-6.