

脂联素水平与2型糖尿病及心血管疾病 矛盾性关系的研究进展

赵慧敏^{1,2,3} 雷自立^{1,2} 郭 姣^{1,2,3*}

(¹广东省代谢病中西医结合研究中心, 广州 510006; ²广东药科大学中医药研究院, 广州 510006;

³广东药科大学附属第一医院, 广州 510006)

摘要 脂联素作为脂肪细胞产生和分泌的一种细胞因子, 在细胞和动物的基础实验中, 脂联素已被证实具有胰岛素增敏、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化和抗凋亡等作用。然而在大规模人群的流行病学和基因组学的研究中, 脂联素的这些有益作用却不能完全再现。该文将对循环中脂联素水平与2型糖尿病、心血管疾病矛盾性关系进行归纳与总结, 并对其矛盾性关系的原因给予阐述及分析, 旨在为今后进一步研究脂联素在2型糖尿病及心血管疾病中的作用提供科学依据。

关键词 脂联素; 2型糖尿病; 心血管疾病; 矛盾性; 钠肽

Advances of the Contradictory Relationship between Plasma Adiponectin Level and Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease

Zhao Huimin^{1,2,3}, Lei Zili^{1,2}, Guo Jiao^{1,2,3*}

(¹Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510006, China;

²Traditional Chinese Medicine Academy of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

³The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract As a cytokine produced and secreted by the adipocyte, adiponectin has been confirmed with sensitization, anti-inflammatory, antioxidant, anti-atherosclerosis and anti-apoptosis in the cell and animal experiments. However, in the epidemiologic and genomic research in large population, these beneficial effects of adiponectin are not able to completely reproduction. This review aims to induce and summarize the contradictory relationship of adiponectin and type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and then analysis of the cause of this contradictory relationship, so that to provide a scientific basis for the further study of adiponectin in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.

Keywords adiponectin; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; relationship; natriuretic peptides

脂联素(adiponectin, APN)主要是由白色脂肪组织中的脂肪细胞产生和分泌的一种生物活性蛋白质^[1]。有研究表明, 人类心肌细胞也能合成和分泌 APN^[2]。APN对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和心血管疾病(cardiovascular

disease, CVD)具有积极的改善作用。但是近些年的临床研究和基因组学的实验表明, 高血浆APN仅仅是胰岛素敏感性的生物标记物, APN与2型糖尿病的高风险和患病率呈负相关^[3-5], 但脂联素水平和T2DM之间不存在因果关系^[6-7]; 脂联素与CVD的危

收稿日期: 2018-02-28 接受日期: 2018-04-04

国家自然科学基金(批准号: 81530102)和广东省科技计划项目(批准号: 2015A050502050、2016B050501003)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-39353115, E-mail: gyguoyz@163.com

Received: February 28, 2018 Accepted: April 4, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81530102) and the Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (Grant No.2015A050502050, 2016B050501003)

*Corresponding author. Tel: +86-20-39353115, E-mail: gyguoyz@163.com

网络出版时间: 2018-05-15 18:17:21 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180515.1817.034.html>

险因素不具有关联性^[8-9],但循环中高血浆APN可增加CVD的死亡率^[6,10-11]。这些现象可能是由于存在脂联素抵抗、钠肽、混淆总脂联素与高分子量脂联素等因素。本文将对APN水平与T2DM、CVD的关系进行阐述,并对其关系的原因进行分析,为今后进一步研究APN在T2DM和CVD人群中的作用提供更多的科学依据。

1 脂联素及其基因多态

1.1 脂联素及其受体

1995年, Scherer等^[12]在幼鼠脂肪细胞中发现一种蛋白质,命名为脂肪细胞补体相关蛋白30(adipocyte complement-related protein of 30 kDa, Acrp30); 1999年, Arita等^[13]将其命名为脂联素(adiponectin, APN)。APN由244个氨基酸构成的分泌蛋白,包含羧基末端球状域、氨基末端胶原蛋白域和类似补体1q的结构。人体循环中APN浓度是0.5~30 mg/mL,约占总血浆蛋白的0.01%。循环中的APN是由APN的球状域位点与有序多聚体结构相结合而构成的蛋白,循环中APN主要有3种形式,即三聚物、六聚物和高分子量(high molecular weight, HMW)的多聚物^[14],其中三聚体、六聚体各占总APN的25%,而HWM占50%^[15]。有临床研究表明,与肥胖、空腹血糖、胰岛素抵抗、甘油三酯呈反比的是高分子量脂联素,而不是三聚体或者六聚体^[16]。APN是由脂肪细胞分泌,但是有别于其他的脂肪因子,APN在肥胖者体内表达量是降低的^[17],同时APN与身高体重指数(body mass index, BMI)、内脏脂肪指数也呈负相关^[13,18]。

脂联素受体(adiponectin receptor, AdipoR)主要有AdipoR1和AdipoR2。AdipoR1主要存在于骨骼肌中,也存在于内皮细胞^[19]、心肌细胞^[20]和胰腺β细胞^[21]。AdipoR2主要存在于肝脏中^[22],在内皮细胞中也有表达。此外,AdipoR1和AdipoR2在人类单核细胞、巨噬细胞^[23]和成年人的心肌细胞中也有表达。AdipoR1、AdipoR2为跨膜蛋白,包含7个跨膜域,氨基端在细胞内部,羧基端在细胞外部,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是APN的两个主要下游信号。AdipoR1促进细胞钙内流从而激活Ca²⁺/钙调素介导的激酶和AMPK,进而

增加胰岛素敏感性和脂肪酸氧化的功能; AdipoR2可增加过氧化物酶增殖体激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptor α, PPARα)配体的生成从而调节机体代谢^[24]。也有研究表明, T-钙黏蛋白(T-cadherin)是APN的六聚物和HMW的受体, T-cadherin主要表达在心肌细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞中, T-cadherin是表面蛋白,没有胞内结构域,在心血管系统中高度表达,具有保护心血管的作用^[25]。

1.2 脂联素基因多态性

人类APN是单基因转录体,由*apM1*基因编码,位于染色体3q27^[26],全长约16 Kb,含3个外显子和2个内含子。在目前已报道的研究中, APN基因内至少存在10种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), SNPs可影响APN的mRNA表达和蛋白结构,从而影响机体中APN的水平^[27]。SNP+45T>G和SNP+276G>T是两个常见的SNPs,可调节循环中APN水平^[28-29]。一项病例对照研究的meta分析表明, SNP+45和冠心病发病率没有关联性,但是SNP+276T的等位基因与增加中国汉族人的冠心病风险因素具有关联性^[30]。对多种族的45 891人的全基因组关联的meta分析表明,脂联素的多种SNPs会增加2型糖尿病和心血管疾病的患病风险^[31]。目前,关于SNPs具体功能的阐述尚不完全清楚,有待进一步深入研究。

2 基础研究中脂联素对糖尿病和心血管疾病的有益作用

AdipoR激活剂通过激活AMPK和PPARα信号通路,从而缓解T2DM小鼠的胰岛素抵抗和糖耐量受损,而当小鼠敲除*AdipoR1*或者*AdipoR2*后,糖尿病相关症状均不能得到缓解^[32]。也有研究表明,肝脏或者脂肪组织AdipoR过表达的小鼠通过“肝-脂肪轴”的神经酰胺酶信号通路而降低血糖、提高胰岛素敏感性和改善脂代谢,当敲除APN后,小鼠体内不再出现糖脂代谢的有益变化^[33]。APN能够激活AMPK通路,从而直接抑制肝脏的糖异生,促进肝脏和肌肉中脂肪酸的氧化,促进骨骼肌对葡萄糖摄取,并且促进胰岛素的分泌^[34]。此外,APN还可以通过抗凋亡的机制产生有利的糖代谢变化,增加胰岛β细胞数量,促进胰岛素的分泌,从而降低机体内的血糖^[35]。

除了在糖代谢中的有益作用, APN对心血管也

具有保护作用。在db/db和高脂喂养诱导的糖尿病小鼠中, APN通过激活AMPK和PKA的通路从而增加NO生物活性、缓解氧化应激, 改善主动脉内皮依赖性血管舒张; 当小鼠的APN敲低或使用抗脂联素的抗体处理后, 主动脉血管舒张的有益作用不再出现^[36]。最新研究表明, 高脂饮食喂养的APN敲除小鼠表现出心脏缺血再灌注的损伤, 自噬体的形成是降低的; 当小鼠给予APN受体激活剂后, 通过升高AMPK的磷酸化和增加LAMP2溶酶体蛋白的表达, 从而显著性升高自噬体的形成, 减少心肌梗死面积、提高心脏功能^[37]。在肿瘤坏死因子- α 刺激的主动脉内皮细胞中, APN通过抑制IL-8表达而降低炎症反应^[38]。在心脏caspase-8过表达的小鼠中, APN可增强新生的心室肌细胞的抗凋亡作用^[39]。也有研究表明, APN通过清道夫受体A而抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化, 从而抑制血管内粥样斑块形成^[40]。

这些细胞和动物实验的基础研究表明, APN具有胰岛素增敏、降血糖、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗凋亡等作用, 在糖尿病和心血管疾病的诸多方面中起着重要作用。

3 临床研究中脂联素水平与2型糖尿病及心血管疾病的关系

尽管基础研究中发现APN对糖尿病、心血管疾病具有保护作用, 然而在大型的临床研究和基因组学实验中未能完全发现APN的有益作用, 这与基础

研究结果表现为矛盾性, 本文将对其矛盾性给予总结与阐述。

3.1 脂联素水平与2型糖尿病的关系

3.1.1 脂联素水平与2型糖尿病的危险因素和患病率呈负相关 Lindberg等^[5]对随机挑选无T2DM和无心血管疾病的5 349名的社区人群进行八年多的随访实验表明, 血浆APN水平最低组人群的T2DM风险是最高, 血浆APN水平越高, 体重指数、甘油三酯、血糖等T2DM危险因素的水平越低, 两者之间具有明显的统计学差异。Tabak等^[41]进行的10年随访实验证明, 高水平APN可降低人体内糖化血红蛋白水平。

在Lindberg等^[42]的实验中, 对666名既往有介入手术的ST段抬高的心肌梗死病人进行近6年的随访实验, 结果也表明, 血浆中APN的浓度与T2DM的危险因素呈负相关。血浆APN浓度最佳评价指标是5.5 mg/L, 当低于此浓度时, 发展为T2DM的风险会显著性的增加。低血浆APN会增加T2DM的患病率, 与高APN/低血糖相比, 低APN/高血糖人群的患病率增加了10倍。所以, APN也可增加血糖的预测价值, 低水平脂联素是一个独立预测T2DM的指标。在过去的十多年中, 不断有临床观察性实验和流行病学的meta分析表明, 高血浆APN可减少T2DM的危险因素并且降低T2DM的发病率^[3-5]。

3.1.2 脂联素水平与2型糖尿病之间的因果关系不成立 虽然有大量的流行病学数据表明, 血浆APN

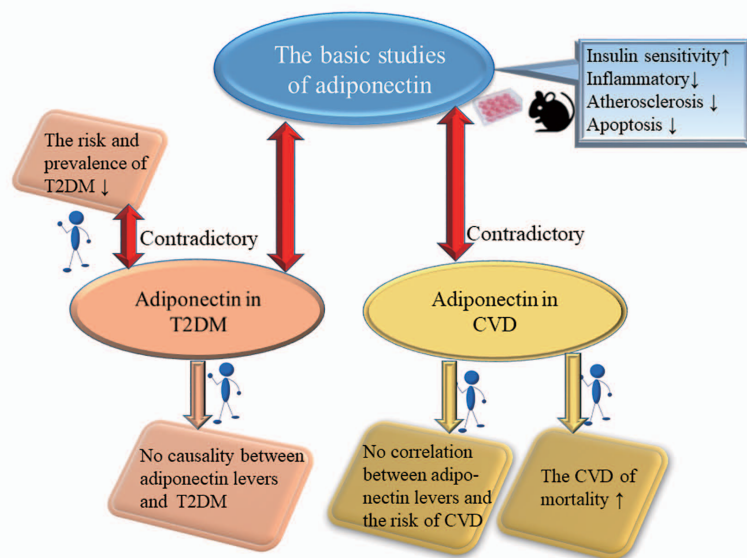


图1 脂联素水平与2型糖尿病及心血管疾病的矛盾性关系

Fig.1 The contradictory relationship between adiponectin levels and type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease

与胰岛素抵抗、T2DM患病率呈负相关^[3,5,42]。然而基因组学数据表明,这不是一个确定的因果关系,质疑高血浆APN作为预测T2DM低风险的评价标准^[6,7,43]。基于孟德尔随机化方法,Yaghoobkar等^[7]采用基于遗传风险评估系统的工具变量和概括性统计相结合方法,对脂联素等位基因遗传变异体检测的实验首次报道,在15 960名2型糖尿病患者和64 731名对照人群中,血浆中APN水平与T2DM之间不存在因果关系;29 771名代谢性疾病人群的血浆APN水平与胰岛素抵抗也不存在因果关系,所以升高APN水平与提高胰岛素敏感性及降低T2DM风险的因果关系不成立。Gao等^[43]对瑞典的942名约50岁的无糖尿病的男性进行20年的前瞻性研究,评估脂联素的SNPs水平与胰岛素抵抗关系,肥胖与APN之间有密切的关系,只有通过减少体重后高水平脂联素与增加胰岛素敏感性才有可能存在因果关系。Maria等^[44]对欧洲的六个纵向研究、一个全基因联合机构的5 909名成年人的APN波动对代谢产物影响的研究表明,无论是总APN还是高分子量APN与全身代谢产物之间都不存在因果关系,APN仅仅是T2DM等代谢性疾病的附带现象,不是关键影响因素。

综上所述,低血浆APN与T2DM的高风险和患病率呈负相关,流行病学的研究与基础研究中APN对糖尿病的有益作用是相一致的;但与孟德尔随机化方法的病因研究互为矛盾,升高血浆APN水平与降低T2DM风险的因果关系不成立,循环中低水平APN不是T2DM的致病因素。

3.2 脂联素水平与心血管疾病的关 系

前期基础研究和小规模的临床研究表明,APN具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等心血管保护作用^[37-40],但是越来越多的大型临床研究发现,CVD病人血浆中APN水平是升高的,高水平APN可增加CVD的发生^[27]和死亡率^[6],与APN前期基础研究互为矛盾。

3.2.1 脂联素水平与心血管疾病的风险不具有关联性 有研究表明,血清中APN与复发性冠心病的风险呈负相关^[10],然而低水平APN作为CVD的危险因素仍然是有争议的。Hao等^[8]对17项前瞻性流行病学的23 717名正常人群的实验进行meta分析后表明,APN与CVD的风险不具有关联性。Kanhai等^[9]纳入16项前瞻性队列研究的无T2DM、无CVD病史的23 919名人群,对血浆APN与冠心病的关系进

行meta分析的实验表明,升高APN浓度不能降低冠心病的风险,血浆APN浓度与冠心病的危险因素并不具有关联性。Claudia等^[6]也表明,高水平APN对CVD的风险是没有积极作用,APN与CVD的风险是一种中立关系。

所以,机体循环中APN水平与心血管疾病的风险不具有关联性,高水平APN不能减少CVD的危险因素,不能再现基础研究中APN对CVD的积极保护作用,表现出矛盾性。

3.2.2 脂联素水平与心血管疾病的死亡率呈正相关 年龄和性别不同会影响循环中APN浓度。Wannamethee等^[45]对24个英国城镇的4 046名老年男性中无心血管疾病、无心脏衰竭的人群进行6年的随访实验表明,机体APN水平与CVD的死亡率呈正相关,文中未论述APN与CVD的发病率的关系,但是研究证实循环中APN水平越高,CVD死亡率也越高。对于不同性别影响的研究中,Menzaghi等^[46]进行3项前瞻性的队列研究实验表明,在T2DM的男性人群中,高水平APN可增加CVD死亡率。这些研究对象是不同性别、年龄阶段的人群,表明循环中APN水平受到诸多有益和有害因素的共同影响。

Lanughlin等^[11]对1 513名50~91岁的社区人群进行20年的前瞻性研究表明,高APN水平会增加CVD死亡率和全因死亡的风险,APN不适合预测CVD的风险。Lee等^[10]对24例前瞻性研究进行系统性回顾和meta分析实验表明,APN水平和冠心病事件的发生不具有关联性,但循环中高水平APN与心血管疾病的死亡率呈正相关。

综上所述,循环中APN与心血管疾病的风险不具有关联性,但APN与CVD的死亡率呈正相关,基础研究中APN的抗动脉粥样硬化、降脂、抗炎、抗氧化有益作用在大型临床研究中不能再现心血管的保护作用,APN与CVD的关系在基础研究与临床研究中表现为矛盾性。

4 脂联素与2型糖尿病及心血管疾病的矛盾性关系的机制分析

APN与2型糖尿病、心血管疾病的矛盾性关系的解释之一是在某些代谢器官(脂肪组织、骨骼肌、肝脏和心血管)中出现脂联素抵抗^[47]。AdipoR1在脂联素抵抗中起主要作用,体内APN水平的升高伴随着AdipoR1表达量降低,且抑制PPAR α 和AMPK

下游信号通路^[48], 最终在2型糖尿病和心血管疾病中出现脂联素抵抗。心衰病人的血浆中APN是升高的, AdipoR1却是降低的, 同时左心室射血分数也是降低, 即出现APN抵抗^[49]。G蛋白偶联受体激酶2(G-protein coupled receptor kinase 2, GRK2)使AdipoR1的丝氨酸-7、苏氨酸-24、苏氨酸-57位点磷酸化从而抑制APN下游信号通路^[50], APN抵抗大多是伴随着APN受体表达的减少、受体敏感性的降低和下游信号的紊乱, 进而导致心血管疾病的发生、心衰的进展和糖尿病恶化。

另一个原因是脂联素本身与钠肽(natriuretic peptides, NPs)之间的密切关系, 房钠肽和脑钠肽可促进人类脂肪细胞产生和分泌脂联素, APN与代谢性疾病、心血管疾病的关系常常受限于循环中NPs影响^[6]。Tsukamoto等^[51]在脂肪细胞实验中发现, NPs通过cGMP/PKG信号通路诱导APN合成, 同时在慢性心衰病人中也发现, NPs加强脂肪组织中脂联素mRNA的合成和其蛋白的分泌。临床研究的对象大多是年老体弱者, 不可避免地出现心功能不全, 心室肌细胞的前后负荷增加, 心室壁张力增加, 心室肌细胞受牵连, 脑钠肽的分泌增加, 从而血浆中脑钠肽浓度增高^[52], 进而升高血浆中APN的水平。鉴于以上研究推测, 心衰的敏感指标NPs是疾病的真正危险因素, APN仅仅是升高NPs的表征。

还有一原因是大量研究没有把总脂联素和高分子量脂联素(high molecular weight adiponectin, HMWA)进行区分。相比于总脂联素, HMWA与胰岛素敏感性、血糖、腹型肥胖、BMI是具有更强的关联性, 所以HMWA是影响代谢综合征的重要因素^[53]。一项最新的巴西城市多种族人群实验表明, HMWA与HOMA-IR的比值可作为代谢综合征的生物标记物, 从而在临床上可用于预测病人的疾病结局^[54]。在大量临床研究中, 总脂联素水平常常作为衡量标准, 所以对脂联素的研究出现了不同的结论。

5 结语

虽然脂联素对糖尿病和心血管疾病具有多种生物学作用, 但其具体作用机制仍旧不完全明确, 基础研究中APN的抗炎、心血管保护作用在临床研究中也未能完全再现。因此, 大型多中心的前瞻性研究仍需要明确APN在糖尿病和心血管疾病中是否作为直接作用因素, 同时也需要明确其关系的矛盾性

是否是由于APN抵抗、钠肽作用及混淆总脂联素与HMWA的因素。随着对APN研究的不断深入, 对其具体机制的阐明也将会更加明确, 进而对糖尿病和心血管疾病患者采取积极有效的早期干预与治疗, 有利于患者的康复与预后转归。

参考文献 (References)

- 1 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(7): 1784-92.
- 2 Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, *et al.* Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579(23): 5163-9.
- 3 Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C, Lowel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(7): 1369-77.
- 4 Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2009; 302(2): 179-88.
- 5 Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Pedersen SH, Frystyk J, Flyvbjerg A, *et al.* Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(3): 276-83.
- 6 Menzaghi C, Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes* 2018; 67(1): 12-22.
- 7 Yaghoobkar H, Lamina C, Scott R A, Dastani Z, Hivert MF, Warren LL, *et al.* Mendelian randomization studies do not support a causal role for reduced circulating adiponectin levels in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(10): 3589-98.
- 8 Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, *et al.* Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 29-35.
- 9 Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, Van Der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013; 14(7): 555-67.
- 10 Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, *et al.* Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2013; 42(4): 1029-39.
- 11 Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(2): 164-74.
- 12 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26746-9.
- 13 Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochem Biophys Res Commun*

- 2012; 425(3): 560-4.
- 14 Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, *et al.* Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278(11): 9073-85.
- 15 Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin Chim Acta* 2006; 372(1/2): 47-53.
- 16 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(11): 4313-8.
- 17 Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 2959-71.
- 18 Bajaj M, Ben-Yehuda O. A big fat wedding: association of adiponectin with coronary vascular lesions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(6): 1163-5.
- 19 Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315(2): 264-71.
- 20 Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16(5): 141-6.
- 21 Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312(4): 1118-22.
- 22 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762-9.
- 23 Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(1): 151-8.
- 24 Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(1): 15-23.
- 25 Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(12): 4342-52.
- 26 Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, *et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(7): 861-8.
- 27 Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadou C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2017; 174(22): 4007-20.
- 28 Melistas L, Mantzoros CS, Kontogianni M, Antonopoulou S, Ordovas JM, Yiannakouris N. Association of the +45T>G and +276G>T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(6): 845-52.
- 29 Shin MJ, Jang Y, Koh SJ, Chae JS, Kim OY, Lee JE, *et al.* The association of SNP276G>T at adiponectin gene with circulating adiponectin and insulin resistance in response to mild weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(12): 1702-8.
- 30 Zhang BC, Li WM, Xu YW. A meta-analysis of the association of adiponectin gene polymorphisms with coronary heart disease in Chinese Han population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(3): 358-64.
- 31 Dastani Z, Hivert MF, Timpson N, Perry JR, Yuan X, Scott RA, *et al.* Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLoS Genet* 2012; 8(3): e1002607.
- 32 Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, *et al.* A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 2013; 503(7477): 493-9.
- 33 Holland WL, Xia JY, Johnson JA, Sun K, Pearson MJ, Sharma AX, *et al.* Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab* 2017; 6(3): 267-75.
- 34 Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14(11/12): 741-51.
- 35 Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism* 2011; 60(12): 1664-72.
- 36 Wong WT, Tian XY, Xu A, Yu J, Lau CW, Hoo RL, *et al.* Adiponectin is required for PPARgamma-mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab* 2011; 14(1): 104-15.
- 37 Wang Y, Liang B, Lau WB, Du Y, Guo R, Yan Z, *et al.* Restoring diabetes-induced autophagic flux arrest in ischemic/reperfused heart by ADIPOR (adiponectin receptor) activation involves both AMPK-dependent and AMPK-independent signaling. *Autophagy* 2017; 13(11): 1855-69.
- 38 Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, *et al.* Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005; 97(12): 1245-52.
- 39 Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, *et al.* Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011; 17(1): 55-63.
- 40 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, *et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103(8): 1057-63.
- 41 Tabak AG, Brunner EJ, Miller MA, Karanam S, McTernan PG, Cappuccio FP, *et al.* Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. *Horm Metab Res* 2009; 41(8): 626-9.
- 42 Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Frystyk J, Flyvbjerg A, *et al.* Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 3003-8.
- 43 Gao H, Fall T, van Dam RM, Flyvbjerg A, Zethelius B, Ingelsson E, *et al.* Evidence of a causal relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity: a Mendelian randomization study. *Diabetes* 2013; 62(4): 1338-44.

- 44 Borges MC, Barros AJ, Ferreira DL, Casas JP, Horta BL, Kivimaki M, *et al.* Metabolic profiling of adiponectin levels in adults: mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10(6): e001837.
- 45 Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167(14): 1510-7.
- 46 Menzaghi C, Xu M, Salvemini L, De Bonis C, Palladino G, Huang T, *et al.* Circulating adiponectin and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: evidence of sexual dimorphism. *Cardiovasc Diabetol* 2014; doi: 10.1186/s12933-014-0130-y.
- 47 Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular adiponectin resistance: the critical role of adiponectin receptor modification. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(7): 519-30.
- 48 van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D, *et al.* Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3(2): 185-94.
- 49 Francisco C, Neves JS, Falcao-Pires I, Leite-Moreira A. Can adiponectin help us to target diastolic dysfunction? *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(6): 635-44.
- 50 Wang Y, Gao E, Lau WB, Wang Y, Liu G, Li JJ, *et al.* G-protein-coupled receptor kinase 2-mediated desensitization of adiponectin receptor 1 in failing heart. *Circulation* 2015; 131(16): 1392-404.
- 51 Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, *et al.* Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(22): 2070-7.
- 52 Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, Sawar N, Thomas MC, Gudnarsson V, *et al.* High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(1): 65-71.
- 53 Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55(1): 249-59.
- 54 De Abreu VG, Cjm M, Pac DO, Francischetti EA. High-molecular weight adiponectin/HOMA-IR ratio as a biomarker of metabolic syndrome in urban multiethnic Brazilian subjects. *PLoS One* 2017; 12(7): e0180947.