

Rolf Christian Gaillard

Abteilung Endokrinologie und Metabolismus,
CHUV,
Lausanne

Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken

Summary

Adipocytes not only act as the body's energy warehouse – they also effectively form a highly active endocrine organ. The fat cells in abdominal adipose tissue are a particularly important source of multiple substances that cause the metabolic and cardiovascular complications associated with obesity. A better understanding of these substances, their modes of action and their complex interactions could contribute to the development of new therapeutic strategies for fighting obesity and the resulting complications.

Key words: adipocytes; abdominal obesity; adipokines; inflammation; atherothrombosis; diabetes typ 2

Zusammenfassung

Neben ihrer Rolle als Energiedepots des Körpers bilden die Adipozyten ein echtes und hochaktives endokrines Organ. Viele Substanzen, die in den Fettzellen gebildet werden – insbesondere in denen des abdominalen Fettgewebes – sind mit dem Auftreten von metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen der Adipositas verknüpft. Eine bessere Kenntnis all dieser Substanzen, ihrer Wirkmechanismen und ihres komplexen Zusammenspiels könnte zu neuen therapeutischen Methoden oder Strategien gegenüber der Adipositas und ihren Komplikationen führen.

Schlüsselwörter: Adipozyten; abdominale Fettverteilung; Adipokine; Inflammation; Atherothrombose; Typ-2-Diabetes

Einführung

In der westlichen Welt steigen die Adipositas- und Diabetesraten und in der Folge auch die kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund

von Überernährung und Bewegungsarmut an. Es besteht ein dringender Bedarf nach Interventionen, die es ermöglichen, den damit assoziierten kardiometabolischen Risikofaktoren möglichst gezielt und umfassend entgegenzuwirken.

Der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und kardiometabolischen Risikofaktoren bzw. kardiovaskulären Erkrankungen ist seit der Erkenntnis, dass das Fettgewebe nicht nur als reines Speicherorgan dient, von grösser werdendem Interesse. Bereits 1994 konnte gezeigt werden, dass die Adipozyten Leptin produzieren, ein Peptid, das eine wesentliche Rolle bei der hypothalamischen Regulierung des Körpergewichts spielt [1–3]. Seitdem gilt das Fettgewebe als vollwertiges endokrines Organ, das eine Vielzahl von Substanzen sezerniert, die an der Pathogenese des Bluthochdrucks, an thrombotischen Ereignissen und an der Insulinresistenz bei Menschen mit übermässigem abdominalem Fett beteiligt sind. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse werden zukünftig die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien bei abdominaler Adipositas und der damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen ermöglichen.

Das Fettgewebe als endokrines Organ

Die Zeiten, als das Fettgewebe nur als ein Speicher für Energie – in Form von Triglyceriden – angesehen wurde, sind vorbei. Heutzutage hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass das Fettgewebe ein echtes endokrines Organ ist, das, neben seiner Bedeutung für die Regulierung des Energiehaushalts, auch für die steigende Rate an kardiovaskulären Er-

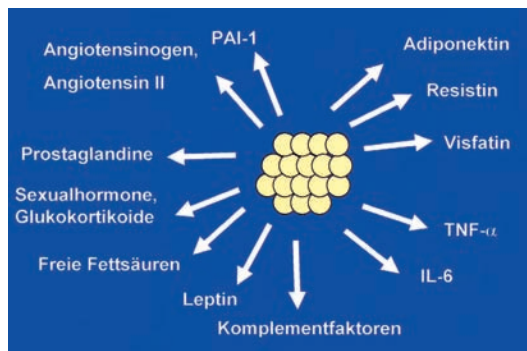
Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenz:
Prof. R. C. Gaillard
Abteilung Endokrinologie und Metabolismus
CHUV
CH-1011 Lausanne
E-Mail: rdf-christian.gaillard@chuv.hospvd.ch

Abbildung 1
Substanzen, die vom Fettgewebe sezerniert werden.

Adiponektin ↓ in IAA	Anti-atherogen/anti-diabetisch: ↓ Schaumzellen ↓ Insulin-Sensibilität ↓ Gefäßumbauprozess ↓ Glukose-Ausschüttung der Leber
IL-6 ↑ in IAA	Pro-atherogen/pro-diabetisch: ↑ vaskuläre Entzündungen ↓ Insulin-Signalling
TNF-α ↑ in IAA	Pro-atherogen/pro-diabetisch: ↓ Insulin-Sensibilität in Adipozyten (parakrin)
PAI-1 ↑ in IAA	Pro-atherogen: ↑ Atherothrombose-Risiko

Abbildung 2
Die wichtigsten Adipokine und ihr Einfluss auf kardio-metabolische Risikofaktoren (nach [18]). IAA = intra-abdominale Adipositas.



krankungen verantwortlich ist. Tatsächlich produziert das Fettgewebe nicht nur Leptin, sondern setzt noch zahlreiche andere Stoffe frei, die autokrine, parakrine und / oder endokrine Wirkungen haben. Den grössten Teil dieser Substanzen nehmen die Adipozytokine, auch Adipokine genannt, ein. Dazu zählen der PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1), das Angiotensinogen, das Angiotensin II, das Adiponektin, das Interleukin-6 (IL-6), der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), das Resistin, die Prostaglandine und das kürzlich entdeckte Visfatin (Abb. 1) [4]. Die Mehrheit dieser Substanzen spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas (Abb. 2): dazu zählen der Bluthochdruck, thrombotische, metabolische oder kardiovaskuläre Komplikationen, Entzündungsreaktionen und Störungen

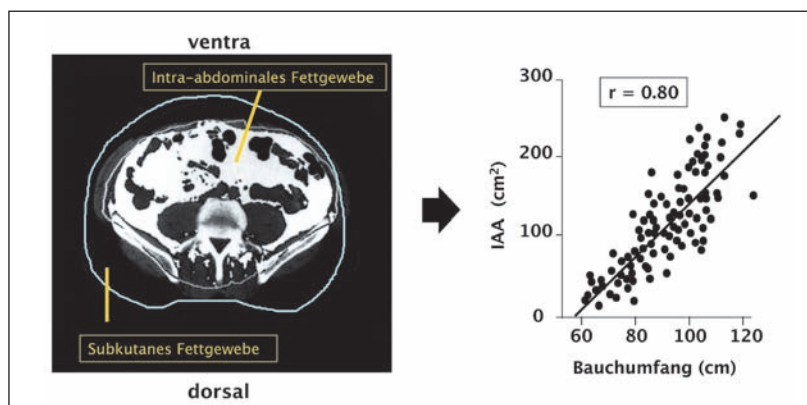


Abbildung 3
Die Menge an intra-abdominalem Fettgewebe (IAA), die mittels CT bestimmt werden kann, lässt sich am besten durch eine Messung des Bauchumfangs abschätzen (mod. nach [5]).

der Immunabwehr. Zusätzlich sezerniert das Fettgewebe noch freie Fettsäuren, Sexualhormone, Glukokortikoide und Komplementfaktoren.

Dieses Review soll die neue Rolle des endokrinen Fettgewebes vorstellen und die Wirkungen einiger vom Fettgewebe produzierter Substanzen besprechen, die für die Klinik bzw. die Kardiologie von Bedeutung sind.

Abdominale Fettverteilung zeigt deutlich höhere Morbidität und Mortalität

Adipositas ist kein homogenes Krankheitsbild: es muss zwischen abdominalem («männlichem») und subkutanem («weiblichem») Fettverteilungsmuster unterschieden werden (Abb. 3). Anders als das Unterhautfettgewebe ist abdominales Fett ein wesentlicher kardio-metabolischer Risikofaktor und prädiktiv für Diabetes und / oder Dyslipidämie (Abb. 4). Bei gleichem Gewicht zeigen adipöse Patienten mit einer abdominalen Fettverteilung im Vergleich zu solchen mit einer vorwiegend subkutanen Fettverteilung eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität als Folge. Anders gesagt: bei gleichem Body Mass Index (BMI) haben Patienten mit «männlicher» Fettverteilung ein wesentlich höheres kardiovaskuläres Risiko als Patienten mit einer «weiblichen» Fettverteilung.

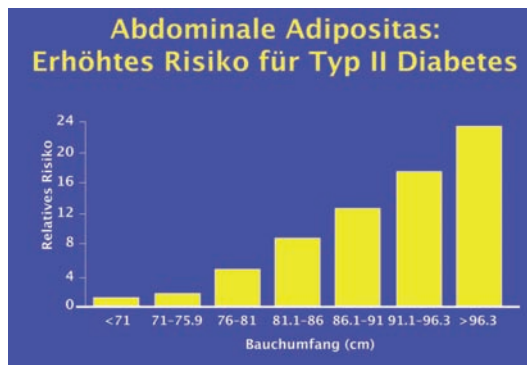
Adipokine und Atherothrombose

Obwohl die Leber der Hauptproduktionsort des *Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1)* ist, wird dieser auch in nennenswerten Mengen von den Fettzellen gebildet. So sind die Plasmakonzentrationen von PAI-1 bei adipösen Patienten höher als bei Kontrollpersonen mit normalem Gewicht und sie sind über eine Hemmung der Fibrinolyse verantwortlich für das erhöhte thrombotische Risiko adipöser Patienten. PAI-1 wird beim Menschen hauptsächlich vom abdominalen Fettgewebe freigesetzt [6, 7]. Dies könnte die Verbindung zwischen abdominaler Fettansammlung und veränderter Fibrinolyse erklären.

Die Expression von PAI-1 in Fettzellen wird durch mehrere Faktoren stimuliert, z.B. durch TNF-α, [6, 8] Glukokortikoide [9] und Angiotensin II [10]. Eine solche Stimulierung durch Angiotensin II erklärt vermutlich die Veränderungen der Fibrinolyse, die bei adipösen Patienten mit Bluthochdruck und bei

Abbildung 4

Resultate der Nurses Health Study [31] zeigen, dass die abdominale Adipositas mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.



Patienten mit einem Metabolischen Syndrom häufig vorgefunden werden. *Angiotensinogen* sowie die verschiedenen zu seiner Konversion zu *Angiotensin II* notwendigen Enzyme werden alle im menschlichen Fettgewebe produziert [11, 12]. Angiotensinogen und Angiotensin II sind nicht nur an der Entwicklung des Fettgewebes beteiligt [13], sondern der Überschuss an diesen Peptiden bei adipösen Patienten wird auch an das Blut abgegeben und scheint in der Pathogenese des übergewichtsassoziierten Bluthochdrucks beteiligt zu sein. Tatsächlich sind die Plasmakonzentrationen des Angiotensinogens sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem BMI korreliert [14]. Bei Mäusen, die das Angiotensinogen-Gen nicht exprimieren, findet sich sowohl ein erniedrigter Blutdruck als auch eine Hypotrophie sowie eine Hypoplasie des Fettgewe-

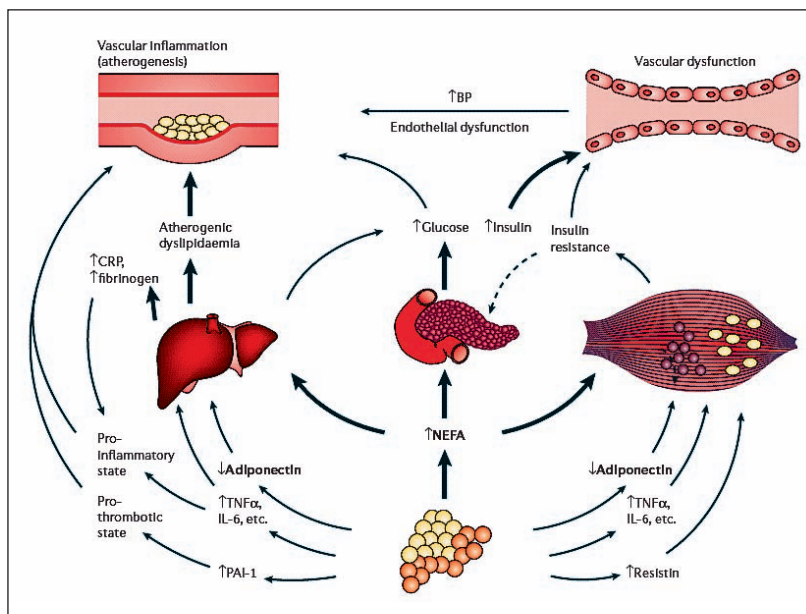
bes im Vergleich zum Wildtyp [15].

Dem gesteigerten thrombotischen Risiko des adipösen Patienten mit Bluthochdruck könnte demnach besonders wirksam durch die Verwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Antagonisten in der antihypertensiven Therapie begegnet werden. Beachtenswert ist, dass Troglitazon, das die Insulinempfindlichkeit verbessert, die Expression des PAI-1 in menschlichen Fettzellen hemmt [16]. Auch Rosiglitazon reduziert die insulinvermittelte PAI-1-Sekretion von subkutanen abdominalen Adipozyten, was allgemein einen günstigen Einfluss der Thiazolidindione auf das Thromboserisiko bei adipösen und diabetischen Patienten vermuten lässt [17].

Adipokine und Inflammation

In intra-abdominalen Adipozyten ist die Konzentration von inflammatorischen Markern wie dem Tumornekrosefaktor- α (*TNF- α*) und Interleukin-6 (*IL-6*) im Vergleich zu subkutanem Fettgewebe stark erhöht. *IL-6* ist ein Entzündungshormon des Organismus, welches unerwünschte pro-atherosklerotische Effekte in der Durchblutung bewirkt. Es beeinflusst auch die Insulinresistenz negativ und ist daher sowohl pro-atherogen als auch pro-diabetisch (Abb. 5). *TNF- α* ist ein parakriner Regulator. Die durch *TNF- α* induzierte Reduktion der Insulin-Sensibilität in Adipozyten ist teilweise für die erhöhte Produktion von freien Fettsäuren und Hypertriglyzeridämie verantwortlich [18]. *TNF- α* ist ein Aktivator der c-Jun-Amino-Terminal-Kinase (*JNK*), die eine zentrale Rolle bei der Adipositas spielt. Bei Mäusen war das Fehlen von *JNK-1* mit einer verringerten Adipositas und einer verbesserten Insulinsensibilität verbunden. In adipösem Gewebe wird eine erhöhte Aktivität der *JNK* beobachtet, dies deutet auf eine entscheidende Rolle der *JNK* und ihrer inflammatorischen Aktivatoren wie *TNF- α* bei Adipositas hin [19].

Die hohe Konzentration der inflammatorischen Marker *TNF- α* und *IL-6* bei Adipositas beruht einmal auf der erhöhten Produktion durch die Adipozyten selber und zusätzlich auf der Produktion durch Makrophagen, die in adipösem Gewebe stärker vertreten sind [20]. Makrophagen in adipösem Fettgewebe sind fast für die gesamte *TNF- α* -Produktion verantwortlich und auch ein Grossteil der *IL-6* im adipösen Fettgewebe ist auf sie zurückzuführen [20].

**Abbildung 5**

Intra-abdominale Adipozyten produzieren unterschiedlichste Adipokine wie *TNF- α* und *IL-6*, die zu Inflammation und Insulinresistenz beitragen (aus: Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(4):295–309. [21]. Mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(4):295–309. Copyright© 2007.) NEFA = non-esterified fatty acids; BP = blood pressure; CRP = C-reactive protein.

Adipokine und Diabetes mellitus Typ 2

Adiponektin, ein Protein aus 247 Aminosäuren (auch als «Protein Acrp30» bekannt), wurde 1995 identifiziert [22]. Die Plasmaspiegel dieses Proteins sind bei übermässiger Entwicklung von Fettgewebe stark verringert und bei diabetischen Patienten niedriger als bei Nichtdiabetikern [22], bei der Frau sind sie ausserdem höher als beim Mann. Der bei Adipositas verringerte Adiponektinspiegel kann durch die Gabe von Adiponektin korrigiert werden, dies verbessert auch die Insulinresistenz [23]. Zusätzlich zu seinen Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus wirkt Adiponektin auch auf die Lipide. Es stimuliert die Oxidierung der Fettsäuren im Muskel, verringert die Konzentrationen an freien Fettsäuren und Triglyceriden und bewirkt eine Reduktion des Fettgehalts des Organismus, ohne dass die Nahrungszufuhr verändert wird [24]. Adiponektin wirkt aufgrund seines entzündungshemmenden Einflusses auf die Gefässwand auch der Entwicklung einer Atherosklerose entgegen (Abb. 5) [25]. Hohe Adiponektinspiegel sind mit hohen Plasmaspiegeln an HDL-Cholesterin und niedrigen Konzentrationen von Triglyceriden, apoB100, CRP und Fibrinogen assoziiert, was die Hypothese einer anti-atherogenen Wirkung des Adiponektins ebenfalls unterstützt [26]. Dafür spricht auch, dass Adiponektin die Bildung von Schaumzellen aus Makrophagen verringert [18]. Eine Steigerung der Adiponektinspiegel und die damit verbundenen positiven Veränderungen können auch durch die Hemmung des Endocannabinoid (EC)-Systems erreicht werden [27]. Das EC-System, insbesondere der Cannabinoidrezeptor Typ 1, gilt als vielversprechender therapeutischer Angriffspunkt für kardiovaskuläre Erkrankungen. Adiponektin hat wie oben erwähnt auch direkte Effekte auf das Gefässendothel. Es inhibiert die Expression von Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 und ICAM-1 sowie von Entzündungsmarkern. Das Adipozytokin *Resistin* induziert dagegen deren Expression. Eine ausgeglichene Balance zwischen diesen beiden Adipokinen scheint damit entscheidend für den Entzündungsstatus der Gefässe und das Fortschreiten einer Artherosklerose [28]. Auch das neu entdeckte *Visfatin* könnte – im Zusammenspiel mit Adiponektin und Resistin – für die Pathogenese des Typ-2-Diabetes und der mit ihm assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren von Bedeutung sein, da bei Typ-2-Diabetikern die Plasma-Visfatin-Spiegel signifikant erhöht sind [29].

Zwei Adiponektin-Rezeptoren, einer im Skelettmuskel (AdipoR1) und einer in der Leber (AdipoR2) wurden kürzlich kloniert. Sie aktivieren die AMP-aktivierte Proteinkinase sowie den PPAR-alpha-Stoffwechselweg und fördern damit die Glukoseaufnahme sowie die Fettsäure-Oxidation bei verminderter Glukoneogenese. Bei Adipositas nimmt die Expression von AdipoR1 und AdipoR2 ab, wodurch sich die Adiponektin-Empfindlichkeit verringert, was zur Insulinresistenz beiträgt [30]. Auch Adiponektin-Rezeptoragonisten und Adiponektin-Sensitizer wären demnach ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt beim Typ-2-Diabetes und Metabolischen Syndrom.

Interessanterweise wird der Gewichtsverlust, der beim adipösen Patienten eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit bewirkt, begleitet von einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen an Adiponektin [25]. Faktoren, die im Gegensatz dazu eine Insulinresistenz induzieren (z.B. TNF- α und Glukokortikoide), hemmen die Expression des Adiponektin-Gens [32, 33]. Die Beobachtung, dass Adiponektin die Insulinempfindlichkeit bessert, wird durch Daten zur Therapie mit Thiazolidindionen unterstützt, da die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit durch die Thiazolidindione bei adipösen und diabetischen Patienten mit einer Erhöhung des Adiponektins einhergeht [34].

Thiazolidindione wirken aber nicht nur auf das Adiponektin, sondern auch als *PPAR γ* («Peroxisome proliferator-activated receptor»)-Agonisten. Die zugelassenen Antidiabetika Rosiglitazon und Pioglitazon führen zu einer gesteigerten Insulinsensitivität und scheinen auch immunmodulatorische und inflammatorische Eigenschaften zu haben, die die Atherogenese beim Typ-2-Diabetes verringern [35]. Die Rolle der *PPAR γ* im Lipid- und Glukosestoffwechsel ist somit vielfältig. Dafür spricht auch eine erhöhte Konzentration von *PPAR γ* in transgenen Mäusen, bei denen das *11b-HSD1*-Gen supprimiert wurde. Das Enzym *11b-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1*, das besonders im abdominalen Fettgewebe vorkommt, ist für die Umwandlung inaktiven Kortisons in aktives Kortisol zuständig. Eine erhöhte Kortisolproduktion kann den Metabolismus des Fettgewebes, der Leber und der Peripherie im Sinne einer diabetogenen Wirkung verschieben. Ausserdem entwickeln Mäuse, die das Gen der *11b-HSD1* im Fettgewebe überexprimieren [36], eine abdominale Fettsucht, einen insulinresistenten Typ-2-Diabetes, eine Hypertriglyceridämie und einen Bluthochdruck. Hingegen erweisen sich

transgene Mäuse, bei denen das 11b-HSD1-Gen supprimiert wurde [37], als resistent gegen eine durch fettreiche Ernährung induzierte Adipositas und den dadurch bedingten Diabetes. Alle diese Daten bei der Maus unterstützen die Hypothese einer Rolle der 11b-HSD1 beim Auftreten eines Typ-2-Diabetes und / oder einer Adipositas mit männlicher Fettverteilung. Für eine Übertragung auf den Menschen fehlt allerdings noch die entsprechende Bestätigung. Es ist aber interessant, dass Thiazolidindione, die die Insulinempfindlichkeit erhöhen, auch die Expression und Aktivität des 11b-HSD1-Gens hemmen [38].

Obwohl zahlreiche Fragen noch offen sind, scheint Adiponektin bei Begleit- und Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit Adipositas und Typ-2-Diabetes eine vorrangige Rolle zu spielen. Somit könnte es noch eine spekulative therapeutische Bedeutung erlangen.

Literatur

- Zhang Y, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425–32.
- Campfield LA, et al. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neuronal networks. *Science*. 1995;269:546–9.
- Flier JS. The adipocyte: Storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell*. 1995;80:15–8.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:327–32.
- Pouliot MC, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460–8.
- Alessi MC, et al. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes*. 2000;49:1374–80.
- Alessi MC, et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46:860–7.
- Birgel M, et al. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1682–7.
- Halleux CM, et al. Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 expression and production in human adipose tissue: Stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4097–105.
- Skurk T, et al. Effect of angiotensin peptides on PAI-1 expression and production in human adipocytes. *Horm Metab Res*. 2001;33:196–200.
- Karlsson C, et al. Human adipose tissue express angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;83:3925–9.
- Engeli S, et al. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue rennin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;35:1270–7.
- Ailhaud G. Autocrine/paracrine effectors of adipogenesis. *Ann Endocrinol*. 2002;63:83–5.
- Massiera M, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15:2727–9.
- Ailhaud G. Cross talk between adipocytes and their precursors: Relationship with adipose tissue development and blood pressure. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:127–33.
- Gottschling-Zeller H, et al. Troglitazone reduces plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in cultured human adipocytes. *Diabetologia*. 2000;43:377–83.
- Harte AL, et al. Rosiglitazone inhibits the insulin-mediated increase in PAI-1 secretion in human abdominal subcutaneous adipocytes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5:302–10.
- Marette A, et al. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:377–83.
- Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and Insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(Suppl 3):S53–5.
- Weisberg S, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796–808.
- Grundey SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(4):295–309.
- Scherer PE, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746–9.
- Yamuchi T, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med*. 2001;7:941–6.
- Freubis J, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2005–10.
- Yang WS, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815–9.
- Schulze MB, et al. Relationship between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammation in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1680–7.
- Bensaid M, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol*. 2003;63:908–14.
- Kawanami D, et al. Direct reciprocal effects of resistin and Adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;6:415–9.
- Chen MP, et al. Elevated Plasma Level of Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Patients with Type 2 Diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):255–9.
- Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*. 2005;26:439–51.
- Carey VJ. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiol*. 1997;145(7):614–9.
- Fasshauer M, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:1084–9.
- Halleux CM, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288:1102–7.
- Maeda N, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001;50:2094–9.
- Roberts AW, et al. Peroxisome proliferators.activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(6):567–73.
- Masuzaki H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294:2166–71.
- Bujalska IJ, et al. 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:14924–9.
- Berger J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem*. 2001;276:12629–35.